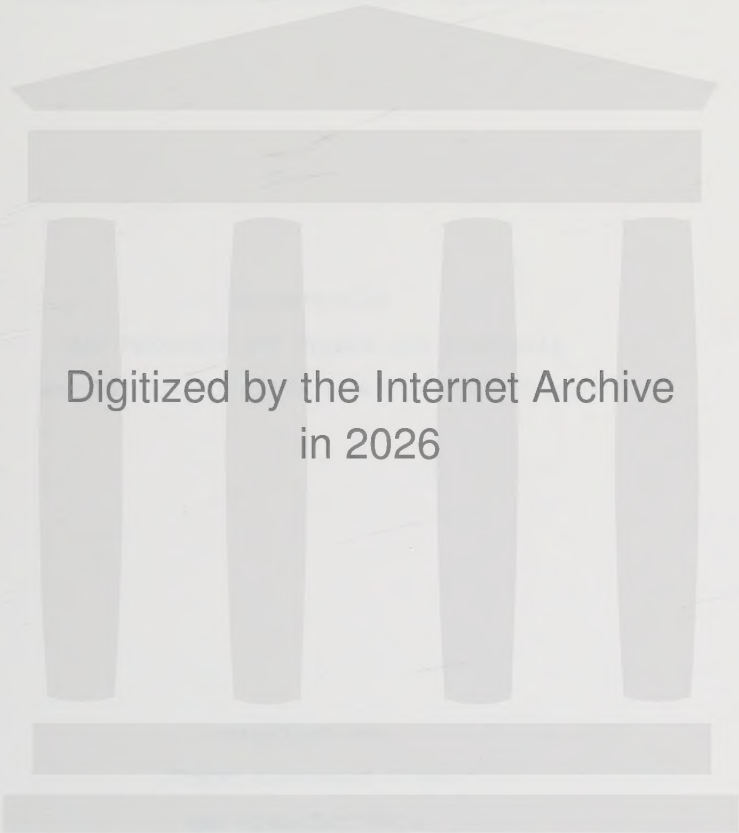
ZUR REAKTIVITÄT DER 1,2-DIHYDROISOCHINOLINE:

3-PHENYL-TETRAHYDROPYRAZOLO-[5,1-a]ISOCHINOLINE

Jürgen Alexander Finke

Diss
München
1985


Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41534917_0009

ZUR REAKTIVITÄT DER 1,2-DIHYDROISOCHINOLINE:

3-PHENYL-TETRAHYDROPYRAZOLO[5,1-a]ISOCHINOLINE

Dissertation

der Fakultät für Chemie und Pharmazie

der Ludwig-Maximilians-Universität München

vorgelegt von

Jürgen Alexander Finke

aus Frankfurt/Main

20. 8. 1984

1. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Huisgen

2. Berichterstatter: Prof. Dr. R. Grashey

Tag der mündlichen Prüfung: 25.10.1984

DISSERTATIONS - UND FOTODRUCK FRANK GmbH
8000 München 2, Gabelsbergerstraße 15, Tel. 2809090

meinen Eltern gewidmet

Die vorliegende Arbeit wurde auf Vorschlag und unter Anleitung von

Herrn Professor Dr. Rolf Huisgen

im Institut für organische Chemie der Ludwig-Maximilian-Universität in der Zeit von August 1981 bis Januar 1984 durchgeführt.

Meinem hochverehrten Lehrer danke ich aufrichtig für die mir entgegengebrachte Unterstützung bei der Durchführung dieser Arbeit.

Den Damen G.Brüntrup und S.Voß danke ich für die präparative Mitarbeit. Herr H.Huber und die Mitarbeiter des physikalischen Laboratoriums bemühten sich sehr um die Aufnahme der IR-, UV- und NMR-Spektren. Herr H.Schulz und Frau S.Schwarz fertigten rasch und zuverlässig die Mikroanalysen an. Herrn Prof. S.Hünig und Herrn Dr. D.Scheutzow, Universität Würzburg, schulde ich Dank für die Aufnahme einiger NMR-Spektren bei 400 MHz. Erwähnung verdient schließlich Fräulein E.Eichin, die sich mit Geduld und Geschick um die Aufnahme einiger problematischer NMR-Spektren bemühte.

INHALTSVERZEICHNIS

		Seite
1.	Einleitung	1
1.1.	1,3-Dipolare Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids	1
1.2.	Hydrazoumlagerung der Cycloaddukte des Isochinolinium-N-phenylimids	5
1.3.	Der "gelbe Körper" $C_{24}H_{22}N_2O_6$ aus dem Maleinester-Addukt $C_{21}H_{20}N_2O_4$	8
2.	Zur Bildung des "gelben Körpers" und seiner Nebenprodukte	14
2.1.	Standardisierung der Säure-Katalyse	14
2.2.	Synthese und Tautomerie des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters	19
3.	Strukturaufklärung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$	22
3.1.	^{1}H-NMR-Spektren und H,D-Austausch	22
3.2.	^{13}C-NMR-, IR- und UV-Spektren	31
3.3.	Reaktion mit Phenylisocyanat	34
3.4.	Darstellung von Analogverbindungen und Diastereomerentrennung	36
3.5.	Unabhängige Synthese	39
3.6.	Die Massenspektren der ringgeöffneten Isomeren	40
4.	Mechanismus der Bildung des "gelben Körpers"	43
4.1.	Säurespaltung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$	43

4.2. Umsetzung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ mit Addukten des Maleinesters, Fumaresters und N-Methylpyrrol 46

4.3. Das Reaktionsschema 49

4.4. Literaturbefunde über Umsetzungen von 1,2-Dihydroisochinolinen mit elektrophilen Reagenzien 52

4.5. Struktur und Bildungsweg des Nebenprodukts $C_{33}H_{31}N_3O_6$ 55

5. Umsetzungen des Maleinester-Addukts und verwandter Addukte mit elektrophilen Reagenzien 61

5.1. Glyoxylsäure-methylester und -butylester 61

5.2. 4-Nitrobenzaldehyd und N-Benzyliden-methylamin 63

5.3. Iminium-Salze des Glyoxylesters 64

5.4. Erfolglose Umsetzungen mit Iminium-Salzen 67

6. Weitere Reaktionen von Addukten des Isochinolinium-N-phenylimids 69

6.1. 3-Cyanacrylsäure-methylester-Addukt 69

6.2. Zur Konkurrenz von [3,3]-sigmatroper Umlagerung und ß-Eliminierung 70

6.3. Acrylsäure-methylester- und Methacrylsäure-methylester-Addukt 72

6.4. Chlorfumarsäure-dimethylester-Addukt und Dehydrierung des Maleinsäure-dimethylester-Addukts 74

6.5. 2-Chloracrylsäure-methylester-Addukt 79

6.6. Maleinester-Addukt des Isochinolinium-N-pyridylimids 82

6.7. Reaktionen der Addukte anderer Isochinolinium-N-imide 82

7. Reaktionen des "gelben Körpers" und des Dehydromaleinester-Addukts 84
7.1. Photochemische Umlagerung 84
7.2. Thermische Umlagerung des Aziridins und Reaktion mit N-Phenylmaleinimid 88

8. Heteroaromatische Aminoxide und Olefine: Ringöffnungen der Cycloaddukte; einige Ergänzungen 96

Experimenteller Teil 104

9. Darstellung der Ausgangsverbindungen 105
9.1. 1,3-Dipole 105
9.2. Dipolarophile 106
9.3. Glyoxylester und seine Derivate 106

10. Cycloaddukte der Isochinolinium-N-arylimide 107
10.1. Isochinolinium-N-phenylimid 107
10.2. Isochinolinium-N-p-tolylimid 108
10.3. Isochinolinium-N-(4-chlorphenyl)imid 109
10.4. Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid 110

11. Die Säurereaktion der Maleinester-Addukte 110
11.1. Zur Darstellung des "gelben Körpers" und seiner Nebenprodukte 110
11.2. Überführung der Maleinester-Addukte in ihre offenkettigen Isomeren 116

12. Chemie des 2-Anilino-3-(1-isochinolyl)bernsteinsäure-dimethylesters 121
12.1. Säurespaltung 121
12.2. Reaktion mit Phenylisocyanat 122
12.3. Unabhängige Synthese 122
12.4. Verwendung als Quelle für Glyoxylsäure-methylester-anil 124
12.5. Erfolglose Umsetzungen des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ 126

13. Synthese und Tautomerie des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters 127
13.1. Synthese 127
13.2. 1-Methoxycarbonylmethylen-1,2-dihydroisochinolin 128

14. Kondensationen der 3-Phenyl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinoline mit Elektrophilen 129
14.1. Glyoxylsäure-ester und Anil 129
14.2. N-(Methoxycarbonylmethylen)piperidiniumchlorid 131
14.3. 4-Nitrobenzaldehyd und N-Benzylidenmethylamin 133
14.4. Erfolglose Umsetzungen 134

15. Einige weitere Reaktionen der 3-Phenyl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinoline 137
15.1. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen 137
15.2. 3-Phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester 139
15.3. cis-3-Cyanacrylsäure-methylester-Addukt 141

15.4. Maleinsäure-dimethylester-Addukt des Isochinolinium-N-pyridylimids 143

16. Photoisomerisierungen 143
16.1. "Gelber Körper" 143
16.2. Dehydromaleinester-Addukt 144
16.3. Thermische Umlagerung des Aziridins 156 146
16.4. Erfolglose Versuche zur Umlagerung der Aziridine 157 und 158 147
16.5. Reaktion der Aziridine 156 und 158 mit N-Phenylmaleinimid 149
16.6. Erfolglose Umsetzung des Imidazolins 165 mit N-Phenylmaleinimid 150

17. Morpholino-cyclopenten und Glyoxylsäure-butylester 151

18. Cycloadditionen des Isochinolin-N-oxids 152
18.1. Acetylendicarbonsäure-dimethylester 152
18.2. Norbornen 153
18.3. Erfolglose Umsetzungen 154

19. Umsetzungen des Phenanthridin-N-oxids 154

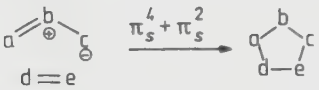
Zusammenfassung 156

Literatur 158

1. Einleitung

1.1. 1,3-Dipolare Cycloadditionen des Isochinolinium-N-phenylimids

Das weitreichende synthetische Potential der 1,3-dipolaren Cycloaddition zum Aufbau 5-gliedriger Heterocyclen kann wohl nicht hoch genug eingeschätzt werden. Diese Reaktion, deren Prinzip HUISGEN [1] zu Beginn der sechziger Jahre erkannte, verläuft analog der DIELS-ALDER-Reaktion [2] in einem nach den WOODWARD-HOFFMANN-Regeln [3] thermisch erlaubten, konzertierten $[\pi^4_s + \pi^2_s]$-Mehrzentrenprozeß; dabei wird in einer [3+2]-Cycloaddition der 5-gliedrige Ring zwischen dem 1,3-Dipol und dem Dipolarophil geschlossen. 1,3-Dipole sind mit dem Allyl-anion isoelektronisch. Den zwitterionischen Charakter verdeutlicht die dargestellte Oktett-Grenzformel.

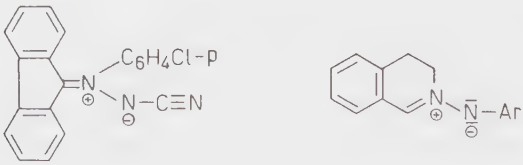


Man unterteilt die 1,3-Dipole in zwei Gruppen, den Propargyl-Allenyl- und den Allyl-Typ. Unter Berücksichtigung der Elemente der ersten Langperiode lassen sich 6 Klassen des Propargyl-Allenyl-Typs finden; alle enthalten Stickstoff als Mittelatom und gliedern sich in Nitrilium-betaine und Diazonium-betaine. Größere Vielfalt wird bei den 1,3-Dipolen des Allyl-Typs geboten, deren Mittelatom bei Beschränkung auf die erste Langperiode durch eine Stickstoff-Funktion oder ein Sauerstoff-atom repräsentiert werden kann. Zwölf Klassen, die bis auf wenige Ausnahmen realisiert wurden, sind denkbar. Einen Repräsentanten des Allyl-Typs mit N-Funk-

tion als Mittelatom stellt das Azomethin-imin 1 dar. Die mesomeren Grenzformeln 1a und 1b zeigen den Onium-Charakter des Mittelatoms an. Die negative Ladung kann sowohl vom Kohlenstoff als auch vom terminalen Stickstoff übernommen werden; aufgrund der größeren Elektronegativität wird jedoch in der Regel der Stickstoff den größeren Teil der Ladung übernehmen.

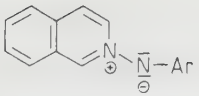
1a 1b

Das erste Azomethin-imin, die stabile kristalline Verbindung 2, wurde 1960 im Münchner Laboratorium dargestellt [4]. Um eine Klasse hochaktiver Azomethin-imine handelt es sich bei den 3,4-Dihydroisochinolin-N-aryliminen 3, die von GRASHEY [5,6] untersucht wurden.



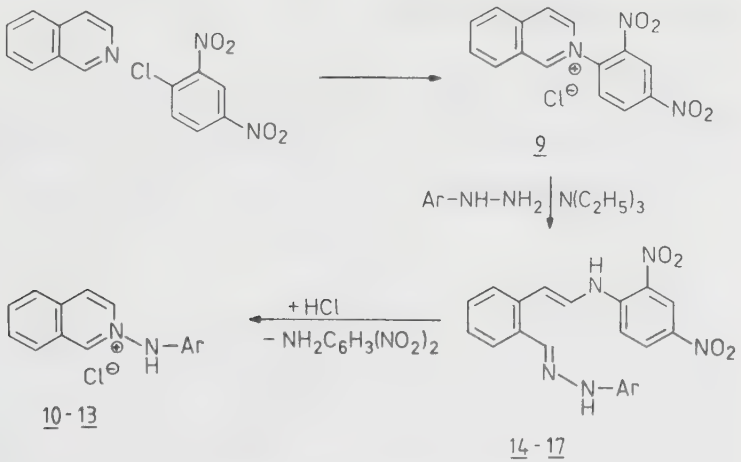
2 3

Im Falle der N-Imine des Pyridins, Chinolins und Isochinolins ist das Azomethin-imin Teilstück eines aromatischen Ringes. Die Cycloaddition dieser 1,3-Dipole geht mit einem Verlust an aromatischer Mesomerieenergie einher, weshalb für die Reaktion recht aktive Dipolarophile erforderlich sind. Die 1,3-dipolare Reaktivität der Isochinolinium-N-arylimide 4 - 8 wurden von BAST [7], DURST [8] und TEMME [9] im Münchner Laboratorium untersucht.



Nr.	Ar
4	C_6H_5
5	$C_6H_4CH_3$-p
6	C_6H_4Cl-p
7	$C_6H_4NO_2$-p
8	2-Pyridyl

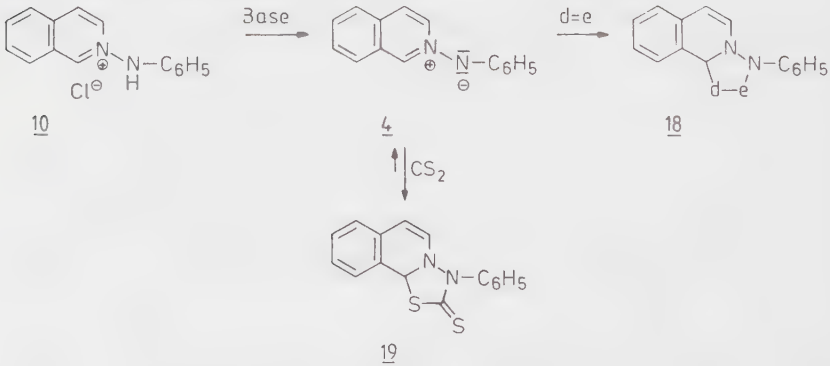
Während 4 bereits 1913 von ZINCKE und WEISSPFENNIG [10] als tiefrote amorphe Masse ohne Kenntnis der Struktur beschrieben wurde, charakterisierte BAST [7] 7 als karminrote kristalline Verbindung. Neben Vertretern vom Typ des Pyridinium-N-(2-pyridyl)imids wurde 8 von BEYER [11,12] als für die Isolierung hinreichend stabil erkannt.



Ar	Hydrazon	Ausb. %	Schmp. °C	Isochinolinium-Salz	Ausb. %	Schmp. °C
C_6H_5	14	80	180–182	10	86	202–204
$C_6H_4CH_3$-p	15	83	184–185	11	16	179–181
C_6H_4Cl-p	16	81	180–182	12	96	196–197
2-Pyridyl	17	70	161–163	13	69	205–208

Nach der Methode von ZINCKE [10] stellten TEMME [9] und DURST [8] die 2-Aryl-isochinoliniumsalze in guter Ausbeute dar. Basenkatalysierte Spaltung des N-(2,4-Dinitrophenyl)isochinolinium-chlorids (9) mit Arylhydrazinen liefert die tiefgefärbten Hydrazone 14 - 17, die mit Chlorwasserstoff in siedendem Ethanol zu den N-Anilino-isochinolinium-chloriden 10 - 13 cyclisiert werden.

Durch Behandlung mit Base, in der Regel Triethylamin oder wäßrige Natriumcarbonat-Lösung, wird das Azomethin-imin aus den Salzen 10 - 13 freigesetzt und liefert mit geeigneten Dipolarophilen in situ Cycloaddukte, mit 18 für die N-Phenylverbindungen formuliert. Die Salze 10 - 12 dienen als "Konserve" für die nicht isolierbaren Isochinolinium-N-arylimide.



10 4 18

19

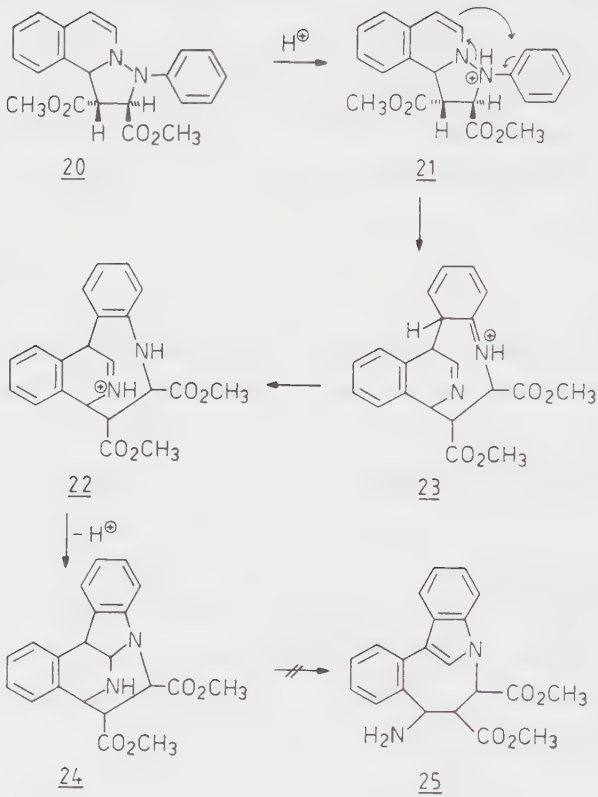
Ein bequemer Zugang zu den 1,3-Dipolen, der basisches Medium vermeidet, öffnete sich TEMME [9] im lagerfähigen 19, das durch 1,3-dipolare Cycloaddition des Isochinolinium-N-phenylimids (4) und Schwefelkohlenstoff entsteht. Die gelbe kristalline Verbindung löst sich in organischen Solventien unter intensiver Rotfärbung - das freie Azomethin-imin 4 steht im Gleichgewicht mit

dem Addukt 19 - und liefert nach Zugabe geeigneter Dipolarophile die Addukte 18, häufig in quantitativer Ausbeute. Der saubere, quantitative Reaktionsablauf unter neutralen Bedingungen ermöglichte die Durchführung im NMR-Probenrohr und damit die quantitative Erfassung des bei der Reaktion anfallenden Diastereomerengemisches [9].

1.2. Hydrazoumlagerung der Cycloaddukte des Isochinolinium-N-phenylimids

Die Addukte der Isochinolinium-N-arylimide erwiesen sich als säurelabil [7,8,9]. Am Beispiel des von DURST [8] und LINDNER [13] geklärten Addukts 20 aus Fumarsäure-dimethylester und Isochinolinium-N-Phenylimid (4) sei die säurekatalysierte Isomerisierung der Primäraddukte gezeigt. Der nachstehend formulierte Reaktionsweg wurde durch Röntgenstrukturanalyse von KARLE und FLIPPEN-ANDERSON [14] wahrscheinlich gemacht.

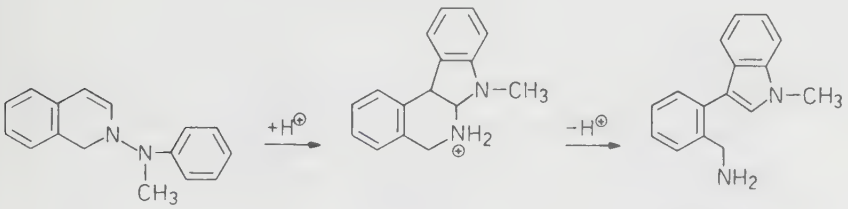
Analog dem 1918 von ROBINSON und ROBINSON [15] gedeuteten Reaktionsablaufs der Indolsynthese nach FISCHER [16,17] formuliert man den Schlüsselschritt als [3,3]-sigmatrope Umlagerung 21 → 23, vom N-protonierten Substrat ausgehend. Der Schlüsselschritt ist dem der CLAISEN-Umlagerung der Phenyl-allylether ähnlich. Die für die Umlagerung notwendige Enhydrazin-Form, die bei der FISCHERschen Indolsynthese durch eine säurekatalysierte Hydrazon-Enhydrazin-Tautomerie erst entsteht, liegt hier im Primäraddukt 20 bereits vor.



Rearomatisierung und nukleophile Addition an das Iminium-C-Atom in 22 liefert das kristalline, farblose Reaktionsprodukt 24. Die ß-Eliminierung von Amin, die der FISCHERschen Reaktion entsprechend zum Indolkörper 25 führen sollte, wird nicht beobachtet. TEMME [9] machte dafür sterische Gründe geltend. Im Reaktionsprodukt 25 würde das hochgespannte cis,trans-Cycloocta-1,3-dien-System vorliegen.

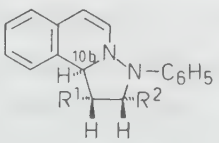
Die mechanistische Gemeinsamkeit der Hydrazoumlagerung und der

FISCHERschen Indolsynthese wurde von LINDNER [13] verdeutlicht. Das durch Reduktion von 2-(N-Methylanilino)isochinolinium-chlorid [10] mit Natriumborhydrid dargestellte 1,2-Dihydroisochinolin 26 lieferte mit methanolischer Pikrinsäure den Indol-Abkömmling 28. An die säure-katalysierte Hydrazoumlagerung über die Zwischenstufe 27 schließt sich die nicht durch Ringspannung behinderte ß-Eliminierung der Aminogruppe an. Nach Derivatisierung wurde 28 ^{1}H-NMR-spektroskopisch charakterisiert [9].



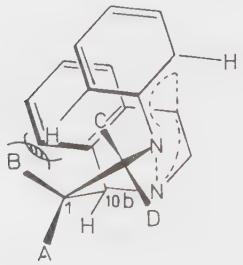
26 27 28

Auffällig ist die unterschiedliche Reaktionsgeschwindigkeit der Hydrazoumlagerung von verschiedenen Primäraddukten des Isochinolinium-N-phenylimids. So beobachtet man bei den Verbindungen 29 - 32 Isomerisierung bereits unter neutralen Bedingungen bei Raumtemperatur [9]. Diesen Addukten gemeinsam ist die cis-Stellung des 1-Substituenten zu 10b-H. TEMME [9] machte für die unterschiedliche Reaktivität sterische Faktoren verantwortlich. Unter der Annahme, daß der im Übergangszustand der [3,3]-sigmatropen Reaktion gebil-

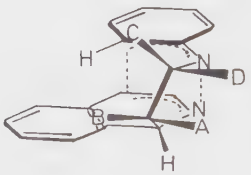


	R^1	R^2
29	CO_2CH_3	CO_2CH_3
30	CO_2CH_3	H
31	CN	H
32	H	H

dete quasi-sechsgliedrige Ring die Sesselkonformation 33 gegenüber der Wanne 34 bevorzugt, erkennt man eine sterische Wechselwirkung zwischen dem 1-B-Substituenten und den ortho-Wasserstoffatomen des Phenylrings, während der 1-A-Substituent keine Behinderung auslöst. Mit der Betonung, daß es sich dabei um kleine Wechselwirkungen handelt, findet dies in der Literatur Bestätigung; allerdings lassen sich bei [3,3]-sigmatropen Umlagerungen wannenförmige Übergangszustände erzwingen [18].



33

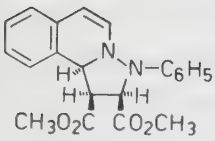


34

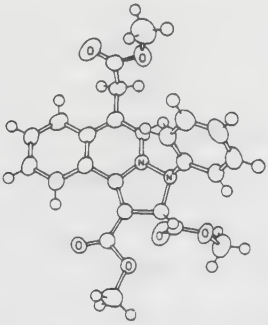
1.3. Der "gelbe Körper" $C_{24}H_{22}N_2O_6$ aus dem Maleinester-Addukt $C_{21}H_{20}N_2O_4$

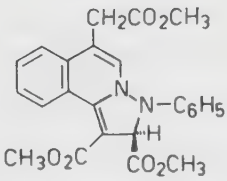
Eine Sonderrolle unter den Primäraddukten des Isochinolinium-N-phenylimids nimmt das Maleinsäure-dimethylester-Addukt 35 ein. Während bei dem Diastereomeren 29 in neutralem Medium die Hydrazoumlagerung beobachtet wird [9], erhielt DURST [8] bei Behandlung von 35 mit Chlorwasserstoff oder Pikrinsäure in Methanol mit wechselnden Ausbeuten eine leuchtend gelbe Verbindung mit Schmelzpunkt 183-184°C, deren Elementaranalyse überraschenderweise auf

$C_{24}H_{22}N_2O_6$ schließen ließ. Das bedeutet formal den Verlust von 2 Wasserstoffatomen und Zugewinn einer Methoxycarbonyl-methylen-Einheit. Dem ^{1}H-NMR-Spektrum zufolge enthielt die Verbindung drei verschiedene Methoxycarbonyl-Gruppen, eine CH_2-Gruppe bei δ 3.53 und ein Proton am tertiären gesättigten C-Atom bei 5.03. Eine IR-Bande bei 1640 cm^{-1} ließ einen Enamin-ß-carbonester erwarten. TEMME [9] konnte 1977 sämtliche ^{13}C-Signale zuordnen, ohne allerdings das Puzzle-Spiel des Zusammensetzens erfolgreich zu lösen. Eine von KARLE [14] ausgeführte Röntgenstrukturanalyse löste das Strukturproblem im Sinne von 36. Deren Kenntnis brachte jedoch keineswegs Klarheit über den Bildungsweg dieser im Laborjargon als "gelber Körper" bezeichneten Verbindung.



35





36

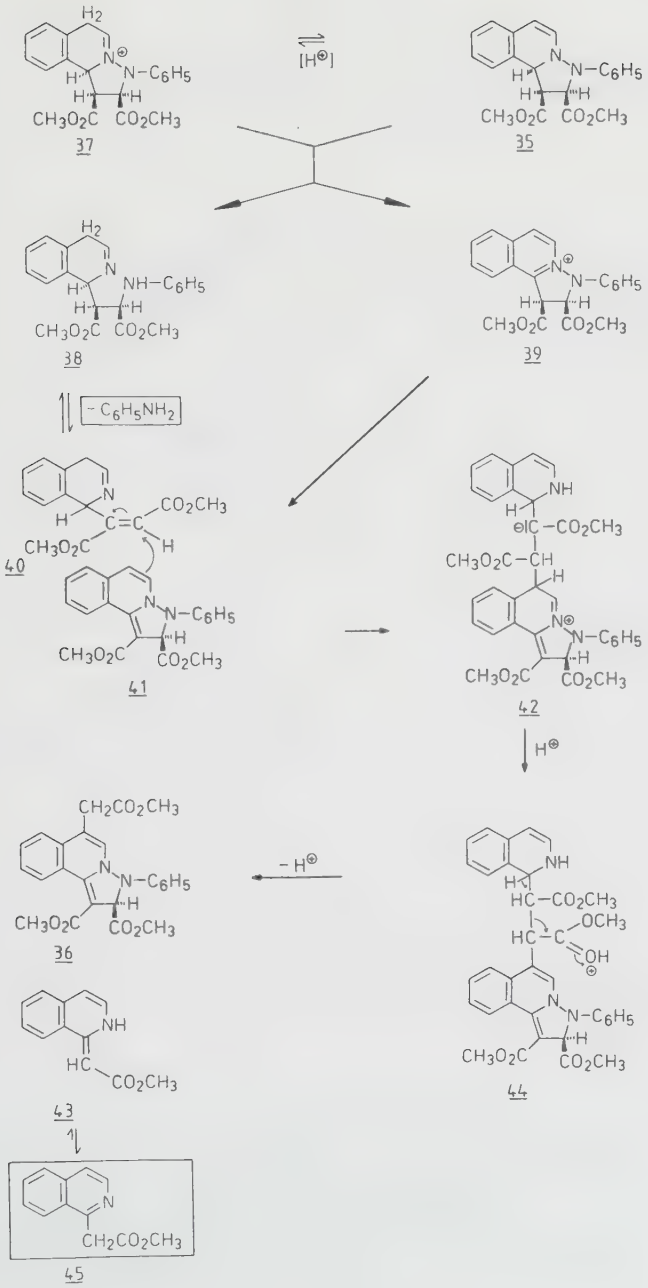
Eine Stöchiometrie, bei der zwei Moleküle 35 unter Bildung eines Moleküls 36 reagieren, wird durch ein Experiment von DURST [8] nahegelegt. Die Reaktion des Addukts 35 in Gegenwart von Maleinsäuredimethylester vollzog sich ohne Ausbeutesteigerung am "gelben Körper" 36. Daraus wurde geschlossen, daß ein Molekül 35 als Überträger der Essigester-Einheit dienen mußte. Eine vorgelagerte Cycloreversion analog der des Schwefelkohlenstoff-Addukts 19 kann damit ausgeschlossen werden. Wenn 2 Moleküle 35 an der Bildung

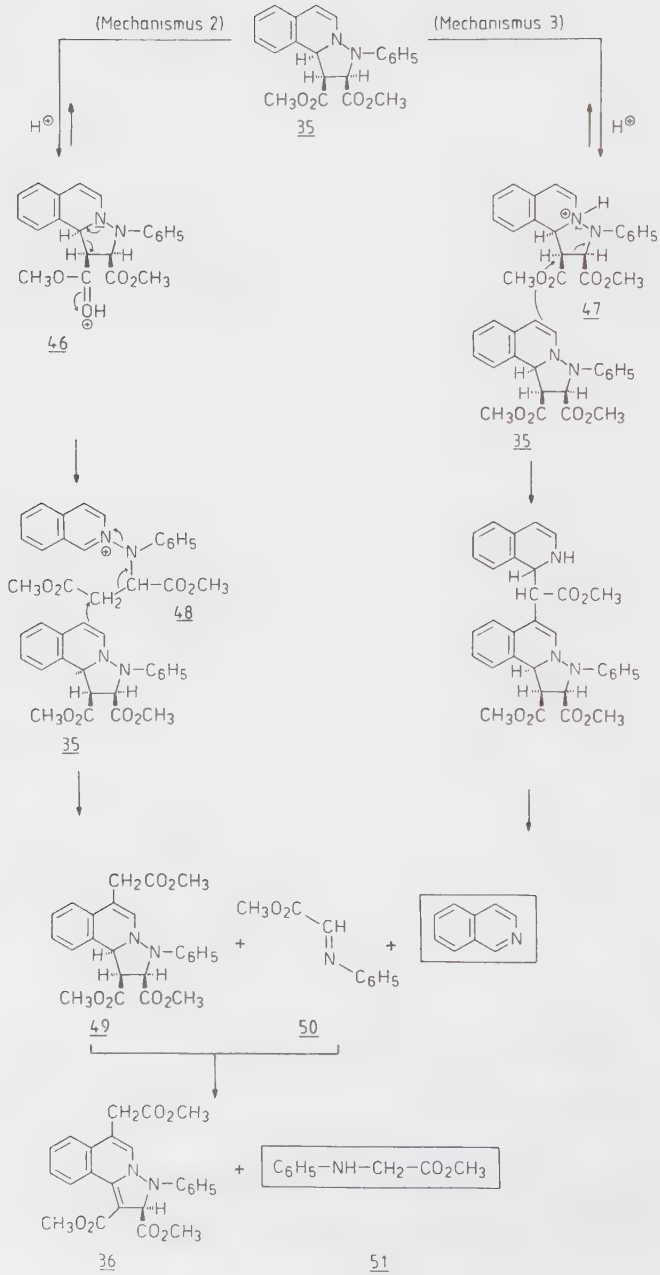
von 36 beteiligt sind, verbleibt ein Rest $C_{18}H_{18}N_2O_2$. Handelt es sich um ein oder mehrere Nebenprodukte, deren Summe sich zu C_{18} ergänzt?

TEMME [9] diskutierte 3 recht spekulative Mechanismen für die Bildung von 36, die zunächst als Arbeitshypothese für eigene Untersuchungen dienten und daher hier wiedergegeben seien. Der erste postuliert eine einleitende Hydridübertragung von einem Molekül 35 auf das protonierte Enhydrazin 37; unter S_N2-artiger Heterolyse der schwachen N,N-Bindung entsteht das Anilino-bernsteinsäure-Derivat 38. Aus diesem wird ein Molekül Anilin abgespalten und das Fumarester-Derivat 40 gebildet. Das aus der Hydridabspaltung hervorgehende Kation 39 geht unter Verlust eines Protons in das Enhydrazin 41 über. Es folgt MICHAEL-Addition des Enhydrazins 41 mit der nukleophilen 6-Position an den α,ß-ungesättigten Carbonester 40. Für die MICHAEL-Aktivität von Fumarsäure-dimethylester finden sich Beispiele, auch gegenüber Enaminen [19]. Im gleichen Zusammenhang seien die MICHAEL-Additionen von Enhydrazinen an Acetylendicarbonester erwähnt [20]. Das Zwitterion 42 wird protoniert zu 44 und fragmentiert über das Enamin-ß-carbonester-Tautomere 43 zu Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45) und "gelben Körper" 36.

Der einleitende Schritt von Mechanismus 2 ist die Protonierung des Carbonyl-Sauerstoffs der 1-ständigen Estergruppe von 35. C,C-Bindungsspaltung von 46 führt zum Isochinoliniumsalz 48. Eine nukleophile Substitution durch das Enhydrazin 35 unter gleichzeitiger Fragmentierung ist zwar ohne Analogie, aber nicht unplausibel. Sie ergibt 49 neben dem Azomethin 50 und Isochinolin.

(Mechanismus 1)




(Mechanismus 2)
(Mechanismus 3)
H⊕
H⊕
35
46
47
48
49
50
51
36

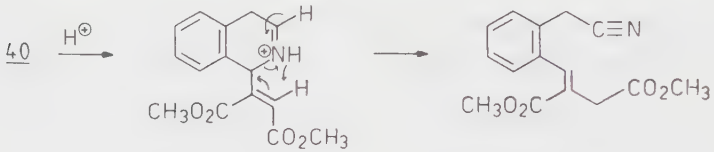
Dann wird durch Dehydrierung von 49 durch das Glyoxylesteranil 50 der "gelbe Körper" 36 gebildet und Anilino-essigester sollte als Nebenprodukt auftreten.

Mechanismus 3 ist eine Variante von Nr. 2, wobei die Protonierung am Isochinolin-Stickstoff erfolgt. Die nukleophile Enhydrazin-ß-Stellung eines zweiten Adduktmoleküls 35 löst nun eine Substitution am gesättigten C-Atom 1 des Protonaddukts 47 aus, wobei unter Abspaltung der SCHIFF-Base 50 das Produkt 36 gebildet wird. Auch hier entbehrt der Substitutionsschritt der Analogie. Mit der Abspaltung von Isochinolin und der Redox-Reaktion von 49 und 50 mündet der Weg 3 in den des Mechanismus 2 ein.

Abgesehen von der Bildung von 51 aus dem Azomethin 50 [21] lassen sich die Mechanismen 2 und 3 nicht mit Analogiebeispielen aus der Literatur belegen. Es ist in der Tat erstaunlich, daß eine derart komplizierte, über viele Stufen ablaufende Reaktion mit guten Ausbeuten verläuft; TEMME [9] erhielt 36 in einem Fall zu 80%! Gerade die Exotik dieser Reaktion - die mechanistischen Modelle wurden im Labor als "Seeräuber-Geschichten" bezeichnet - forderte eine detaillierte mechanistische Untersuchung heraus. Lassen sich Belege für eines dieser 3 Reaktionsschemata finden oder liegt der Bildung des "gelben Körpers" 36 ein anderer, viel einfacherer Prozeß zugrunde?

Erste Untersuchungen von TEMME [22] und GEISENBERGER [23] gaben Mechanismus 1 eine höhere Wahrscheinlichkeit als 2 und 3. Auf der Suche nach Nebenprodukten wurden 27% Anilin und Spuren des als Zwischenstufe postulierten Dehydro-maleinester-Addukts 41 gefun-

den. Als weiteres Nebenprodukt fand man eine farblose kristalline Substanz, der aufgrund der Elementaranalyse und spektroskopischer Daten die Struktur 53 zugeordnet wurde.



52 53

Wie erklärt man die Bildung des Nitrils 53 im Rahmen des Mechanismus 1 ? Protonierung des Fumarester-Abkömmlings 40 könnte 52 liefern, das unter Ringöffnung 53 ergibt. Schließlich erhielt TEMME wenig des als Nebenprodukt von Mechanismus 1 vorhergesagten Isochinolin-1-essigsäure-methylesters (45).

2. Zur Bildung des "gelben Körpers" und seiner Nebenprodukte

2.1. Standardisierung der Säure-Katalyse

DURST [8] sättigte die Lösung von 35 in Methanol/Methylenchlorid (1:1) mit HCl bei Raumtemperatur und erhielt 33% 36. TEMME [9] löste 35 in Methanol/Methylenchlorid (1:4), leitete bei 0°C 15 min Chlorwasserstoff ein, bewahrte 2 Stunden bei 20°C auf und gelangte zu 75% kristallinem 36. Die von den Vorbearbeitern schon konstatierte mangelnde Reproduzierbarkeit kann ich bestätigen.

Einleiten von trockenem Chlorwasserstoff in die Lösung des Addukts 35 gewährleistet schwerlich eine konstante und reproduzierbare Säurekonzentration. Es lag nahe, eine eingestellte metha-

nolische Chlorwasserstoff-Lösung zu bereiten und die Abhängigkeit der Ausbeute am "gelben Körper" 36 von der Säurekonzentration zu prüfen.

Die Variation der Reaktionsbedingungen in Tab. 1 gestattet vier Feststellungen:

1. Mit 72% 36 ist die Umsetzung mit Trifluoressigsäure in Methylenchlorid bei Raumtemperatur (Nr. 1) besonders vorteilhaft. In den Versuchen Nr. 2-4 wurden 4, 2 und 1 Moläquiv. methanolischen Chlorwasserstoffs eingesetzt und 41, 45 bzw. 31% 36 erzielt. Sinkt die Säurekonzentration unter 1 Moläquiv., wurde kein 36 erhalten (Nr. 5, 6). Die basischen Eigenschaften von 35 vermindern natürlich die effektive Säurekonzentration.
2. Bei sehr geringer molarer Säurekonzentration (Nr. 6) isolierte man anstelle von 36 ein farbloses Isomeres der Ausgangsverbindung.
3. Bei konstanter Säurekonzentration (0.55 M, 4 Äquivalente HCl) ist die Ausbeute an "gelbem Körper" 36 unabhängig von der Lösungsmittelpolarität. Von Methylenchlorid (Nr. 2) über 3 Gemische Methylenchlorid/Methanol (Nr. 7-9) bis zu reinem Methanol erhielt man 38-43% 36.
4. Diese Unabhängigkeit von der Natur des Solvens gilt nicht für die Bildung der Nebenprodukte. Anilin fiel in Methylenchlorid (Nr. 2) zu 78% an und verminderte sich beim Übergang zu Methanol auf 26%; die Stöchiometrie 2 35 → 1 Anilin liegt diesen Angaben zugrunde. Die Ausbeute an Isochinolin-1-essigsäuremethylester (45) nahm in Methylenchlorid (Nr. 2-4) mit fallender HCl-Konzentration von 34-48% zu und sank in Methanol auf 27%. Bei der Zumischung von Methanol - das bedeutet Erhöhung

Tab. 1. Überführung des Maleinester-Addukts 35 in den "gelben Körper" 36 und Nebenprodukte; Variation von Säurekonzentration und Solvens. In Vers. Nr.1 Trifluoressigsäure, sonst immer methanol. HCl; Reaktionsdauer bei allen Umsetzungen 2 Stunden bei 20°C

Nr.	Solvens (20 ml)	Säure M	M 35	mmol 35	Ausbeuten in mmol				
					36	$NH_2C_6H_5$	45	$C_{33}H_{31}N_3O_6$	$C_{21}H_{20}N_2O_4$
1	CH_2Cl_2	0.45	0.14	2.74	0.99	0.73	0.58	---	---
2	CH_2Cl_2	0.55	0.14	2.74	0.56	1.07	0.47	---	---
3	CH_2Cl_2	0.27	0.14	2.74	0.62	1.05	0.55	---	---
4	CH_2Cl_2	0.14	0.14	2.74	0.43	0.22	0.66	---	---
5[a]	CH_2Cl_2	0.07	0.14	2.74	--	--	--	---	---
6[b]	CH_2Cl_2	0.016	0.055	13.7	--	--	--	---	6.68
7	CH_2Cl_2/CH_3OH (3:1)	0.55	0.14	2.74	0.53	0.52	0.41	0.21	---
8	(1:1)	0.55	0.14	2.74	0.58	c	c	0.32	---
9	(1:3)	0.55	0.14	2.74	0.52	c	c	0.26	---
10	CH_3OH	0.55	0.14	2.74	0.59	0.35	0.37	0.09	---

a Es wurden 5% 35 zurückisoliert; b Versuchsteil 12.2.1; c Rückstand der Mutterlauge nicht destilliert

der Solvenspolarität - wurde darüberhinaus eine farblose hochschmelzende Verbindung $C_{33}H_{31}N_3O_6$ zu 15-32% gefunden, die in den weiteren Betrachtungen ebenfalls eine wichtige Rolle spielen wird; in reinem Methanol gewann man diese Verbindung nur zu 7%.

Alle Ausbeuten der Tab. 1 beziehen sich auf Isolierung durch Kristallisation bzw. Destillation. Die Umsetzung in Methylenchlorid/Methanol (3:1) und nachfolgende Trennung der Produkte mittels präparativer Hochdruckflüssigkeitschromatographie (Kieselgel, Essigester, Cyclohexan 2:1, 50 atm) bestätigte die oben erzielten Ergebnisse. "Gelber Körper" 36 wurde mit 44%, Anilin mit 67%, Isochinolin-essigester 45 mit 36% und die farblose Verbindung $C_{33}H_{31}N_3O_6$ mit 36% isoliert.

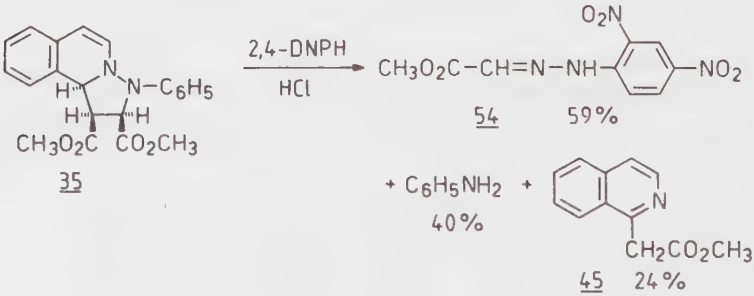
Tab. 2. Reaktion des Addukts 35 (2.00 g, 5.48 mmol) mit 32 mmol Chlorwasserstoff in 60 ml Dichlormethan + 20 ml Methanol; Variation der Reaktionszeit

Nr.	t (min)	Produkt 36		
		mg	mmol	%
1	5	395	0.91	33
2	10	486	1.12	41
3	20	483	1.12	41
4	40	459	1.05	39
5	120	557	1.28	47

Versuche mit unterschiedlicher Reaktionszeit (Tab. 2) lehrten, daß die Reaktion wohl schon nach wenigen Minuten beendet ist. Bei

der Umsetzung von 2.74 mmol 35 in trockenem Methylenchlorid mit 9.42 mmol Trifluoressigsäure wurde nach einer Reaktionszeit von 30 Sekunden durch Ausschütteln mit wäßr. Ammoniak unterbrochen; neben 0.72 mmol (26%) zurückisoliertem 35 fand man 0.13 mmol "gelben Körper" 36.

Einen Schlüsselversuch bot die Umsetzung des Maleinester-Addukts 35 mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin in Gegenwart methanolischen Chlorwasserstoffs. Mit einer Ausbeute von 59%, bezogen auf 1 Äquivalent 35 isolierte ich das Hydrazon 54 des Glyoxylsäure-methylesters. Der Identifizierung diente authentisches Material, dargestellt aus Dimethoxyessigsäure-methylester und 2,4-Dinitrophenylhydrazin. Als weitere Produkte gewann man 40% Anilin und 26% Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45).



35 54 59% 40% 45 24%

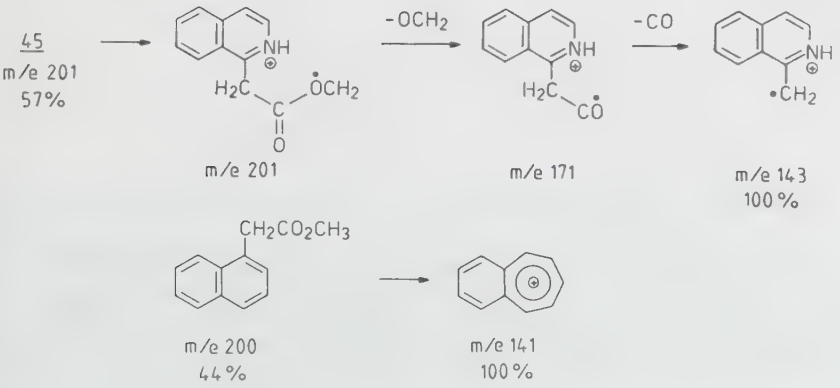
Zusammenfassend läßt sich sagen, daß die Versuche von TEMME [22] und GEISENBERGER [23], die Anilin als Nebenprodukt bei der Bildung des "gelben Körpers" 36 fanden, reproduziert wurden. Erste Hinweise, die TEMME für das Auftreten von Isochinolin-essigester 45 fand, wurden bestätigt. Die von GEISENBERGER isolierten Verbindungen 41 und 53 wurden von mir nicht gefunden, was möglicher-

weise veränderten Reaktionsbedingungen zuzuschreiben ist.

2.2. Synthese und Tautomerie des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters (45)

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 45 ist vergleichsweise trivial; das Singulett der Methoxycarbonyl-Gruppe absorbiert bei δ 3.65, dasjenige der Methylenprotonen bei 4.32, die 6 aromatischen Protonen erscheinen bei 7.4 - 8.5. Beide Methylenprotonen der Essigester-Seitenkette erfahren in neutralem [D_1]-Methanol raschen H,D-Austausch.

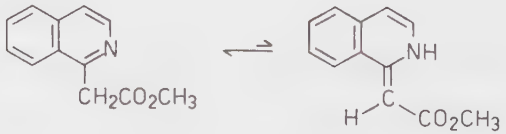
Dagegen erwies sich das Massenspektrum dieser Verbindung als ungewöhnlich. Das Signal höchster Intensität erscheint bei m/e 143, was $M^+ - CH_2CO_2$ entspricht; Hochauflösung bestätigte das Fragment $C_{10}H_9N$ [24]. Durch Analyse der metastabilen Ionen wies SCHWARZ [24] zwei Vorläufer des Ions 143 nach, nämlich m/e 201 und 171. Dabei ist die Zwischenstufe 171 so kurzlebig, daß sie im normalen MS praktisch kein Signal liefert. Die obige vom 45-



Radikalkation ausgehende Reaktionsfolge bietet eine Interpretation.

Die Bedeutung des Heteroatoms für den H-Transfer erkennt man durch Vergleich mit dem Massenspektrum des Naphthyl-1-essigsäuremethylesters. Hier geht die ganze Seitenkette $CH_2CO_2CH_3$ verloren, ohne daß Anhaltspunkte für das Auftreten von Metastabilen auftreten. Aufgrund des Fehlens eines Akzeptors kann eine analoge H-Wanderung nicht erfolgen. Im stärksten Fragment m/e 141 wird das Benztropylium-ion vermutet.

Besondere Beachtung verdient die Lichtabsorption von 45. Die blaßgelben Kristalle von 45 lösen sich in organischen Solventien unter kräftiger Gelbfärbung. Das UV-VIS-Spektrum in Ethanol zeigt bei 394 nm eine breite Absorptionsbande mit log ε 2.62 (Abb. 1). Das Isochinolin-Derivat 45 besitzt offensichtlich keinen für diese Absorption verantwortlichen Chromophor. Eine mögliche Erklärung für dieses Phänomen schien ein Tautomerie-Gleichgewicht in Lösung zwischen 45 und dem Enamin-carbonester 43 zu bieten. Der H,D-Austausch im ^{1}H-NMR-Experiment in neutralem $[D_1]$-Methanol lieferte einen ersten Hinweis auf die Mobilität der Methylenprotonen.

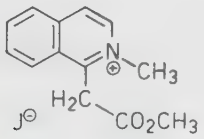


45 43

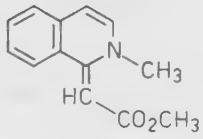
Es ist bekannt, daß Imine, analog der Keto-Enol-Tautomerie, mit entsprechenden Enaminen im Gleichgewicht stehen [25]. Selbst wenn die Gleichgewichtskonzentration an Enamin klein ist [26] - es

kann durch Konjugation mit einer Carbonyl-Gruppe [26] oder einem aromatischen System [27,28] stabilisiert werden - ist es möglich, Alkylierungen mit elektrophilen Reagenzien wie Maleinsäure-dimethylester [29] oder Acrylester [30] am Enamin-ß-C-Atom zu erzielen. Die Reaktion mit Acetylendicarbonester führt allerdings ausschließlich zu N-alkylierten Produkten [28,31].

Es ist denkbar, daß aromatische Mesomerie des Isochinolins 45 zur Einstellung einer bescheidenen Gleichgewichtskonzentration des durch Konjugation gut stabilisierten Enamin-ß-carbonesters 43 geschädigt wird. Die Gleichgewichtskonzentration von 43 lag unterhalb der NMR-Nachweisgrenze, die Bestimmung der Gleichgewichtskonstanten des Imin-Enamin-Tautomerie-Gleichgewichts durch NMR-Messungen bei variabler Temperatur in verschiedenen Solventien [32] war daher nicht möglich. Das UV-Spektrum von 1-Methyl-isochinolin (Abb. 9) belegt, daß die Eigenabsorption des Isochinolin-essigesters 45 in Ethanol bei 394 nm zu vernachlässigen ist. Die N-Methylverbindung 56 schien ein gutes Modell zur näherungsweisen Ermittlung des Tautomeriegleichgewichts zu bieten. Ich bereitete



55



56

45 ausgehend von 1-Methyl-isochinolin durch Deprotonierung mit Lithium-diisopropylamid in THF bei -78°C und nachfolgender Acylierung mit Chlorameisensäure-methylester in einer Ausbeute von 40%; SEIDL hatte den Ethylester auf einem verwandten Weg gewonnen [33]. Alkylierung mit Methyliodid zum Iodmethylat 55 und Iod-

wasserstoff-Abspaltung mit Ammoniak führten zu 87% des leuchtend orangefarbenen 56.

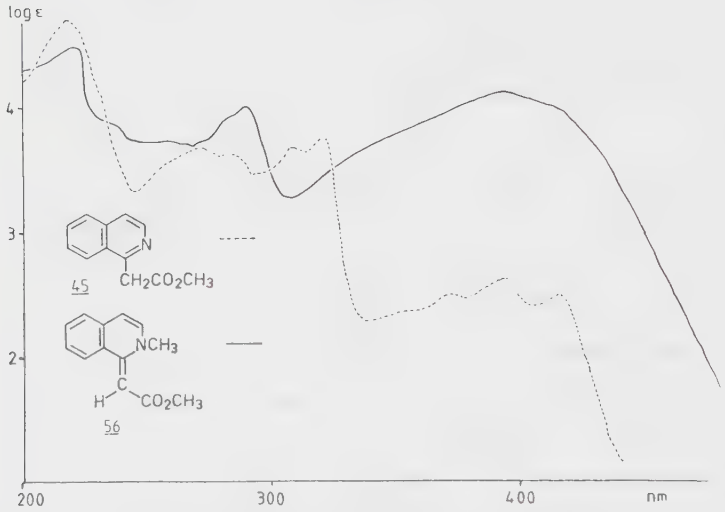


Abb. 1. UV-Absorption von 45 und 56 in Ethanol

Das N-Methyl-Derivat 56 zeigt in Ethanol (Abb. 1) eine breite Absorptionsbande bei 394 nm mit log ε 4.10. Nimmt man an, daß die N-Methylgruppe die Lichtabsorption nicht beeinflußt, dann deutet der Vergleich der molaren Extinktionskoeffizienten von 45 und 56 auf einen Gleichgewichtsanteil von 3.3% 43.

3. Strukturaufklärung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$

3.1. ^{1}H-NMR-Spektren und H,D-Austausch

Die Umsetzung des Maleinester-Addukts 35 mit nur 0.055 M HCl in Methylenchlorid führte nicht zur Bildung des "gelben Körpers" 36.

Stattdessen wurden zu 49% farblose Kristalle mit Schmelzpunkt 140-141°C isoliert (Tab. 1, Nr.6). Nach Elementaranalyse, osmometrischer Molekülmasse-Bestimmung und Massenspektrum liegt ein Isomeres $C_{21}H_{20}N_2O_4$ der Ausgangsverbindung 35 vor. Das ^{1}H-NMR-Spektrum in $CDCl_3$ schließt eine Hydrazoumlagerung aus. Die schlechte Auflösung der Signale des $CDCl_3$-Spektrums bei δ 5.18 und 4.44 erlauben keine verbindliche Zuordnung; 3 Singuletts unterschiedlicher Intensität bei 3.46, 3.52 und 3.59 erscheinen schwer erklärbar. Im ^{1}H-NMR-Spektrum in $[D_6]$Benzol bei 90 MHz (Abb. 2) finden sich im Methylester-Bereich 2 Paare von Signalen im Verhältnis 3:1 bei 3.23 und 3.25, sowie 3.19 und 3.20. Das Dublett bei 4.72 scheint mit dem Multiplett bei 5.52 zu koppeln. Dehnung des

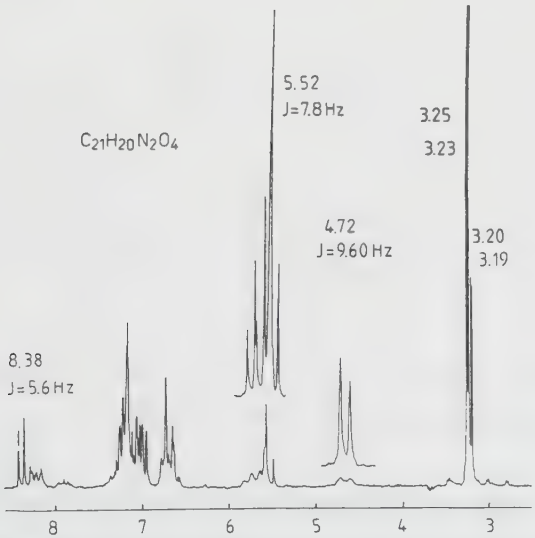


Abb. 2. ^{1}H-NMR-Spektrum des farblosen Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ bei 90 MHz in C_6D_6 mit TMS als internem Standard

Bereichs zwischen 4.7 und 6.0 (Abb. 3) läßt auf ein ABX-Teilspektrum schließen, dessen Analyse [34] und iterative Computer-Simula-

tion [35] die δ- und J-Werte ergeben. Homo-Entkopplung mit der Frequenz 429.49 Hz zeigt ein AB-Spektrum mit J_{AB}= 7.91 Hz; das dritte Signal weist noch eine Fremdbande auf, die auch im nicht-entkoppelten Spektrum (Abb. 3, links) erkennbar ist. Das gleiche Spektrum (Abb. 3, rechts) wird auch bei Zugabe von D_2O beobachtet. Der rasche Austausch des X-Teils weist auf NH oder acides CH. Die Verbreiterung der Signale des X-Teils mit der Simulation wird möglicherweise durch das Kernquadrupolmoment des Stickstoffs hervorgerufen.

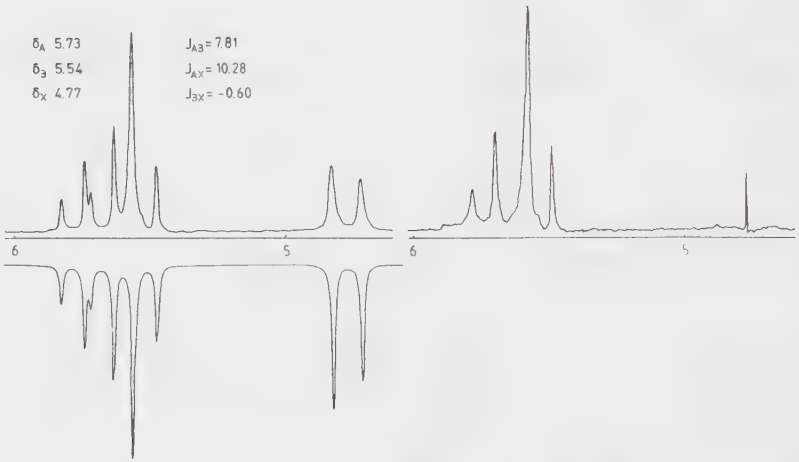


Abb. 3. Gedehnter Ausschnitt (links) aus Abb. 2, darunter Simulation, Homo-Entkopplung bei δ 4.79 (rechts)

Während Elementaranalyse, Molekülmasse-Bestimmung und scharfer Schmelzpunkt für eine Reinsubstanz sprachen, wiesen die 4 Methylester-Signale im ^{1}H-NMR-Spektrum in C_6D_6 (Abb. 2) eindeutig auf ein Gemisch. Das oben erwähnte Fremdsignal unterstreicht dies.

Erst das ^{1}H-NMR-Spektrum bei 400 MHz in C_6D_6 gestattet eine klare Zuordnung (Abb. 4). Die Integrale der 4 Methylester-Singuletts bei δ 3.21, 3.22, 3.35 und 3.38 zeigen 2 Substanzen im Verhältnis 3:1 an. Dank der hohen Feldstärke vereinfacht sich das 3-Spin-System zu einem AMX-Teilspektrum. Die Kerne A und M absorbieren

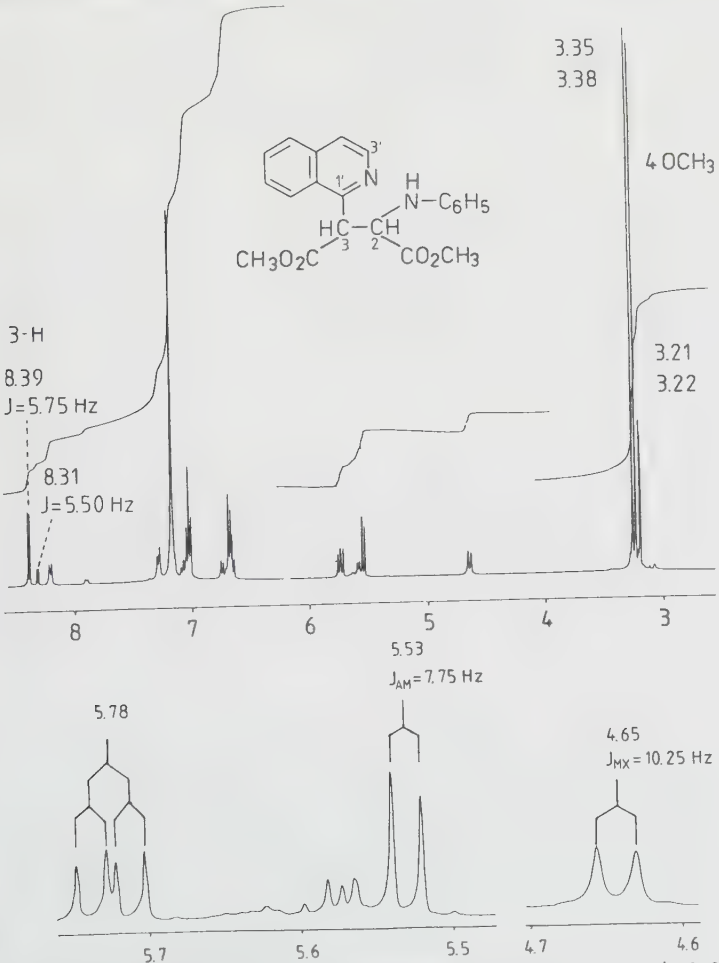
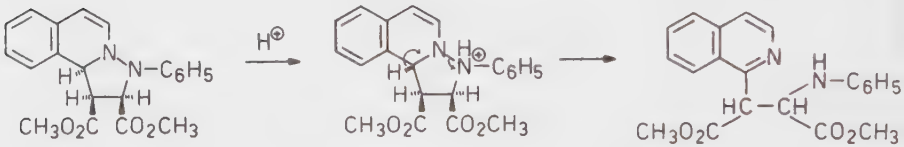


Abb. 4. ^{1}H-NMR-Spektrum des Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ bei 400 MHz in C_6D_6 mit TMS als internem Standard

bei δ 5.53 und 5.76 mit J_{AM} = 7.75 Hz; das X-Proton findet sich bei 4.65 mit J_{MX} = 10.25 Hz. Bei δ 5.5 - 5.7 erkennt man im gedehnten Ausschnitt eine Gruppe von Signalen mit ungenügend aufgelöster Struktur, deren Integral 3 Protonen der Mindermengenverbindung wahrscheinlich macht. Die diagnostisch wertvollen Dubletts im Bereich der aromatischen Protonen bei 8.39 und 8.31 zeigen ebenfalls das Intensitätsverhältnis 3:1. Diese Signale liegen im Bereich des 3-H des Isochinolin-Ringes (8.45 für Isochinolin in CCl_4) [36].



35 57

Die NMR-spektroskopischen Daten des Hauptprodukts passen zu dem Anilino-bernsteinsäure-dimethylester-Derivat 57, dessen Bildung sich durch säurekatalysierte ß-Eliminierung aus dem Maleinester-Addukt 35 formulieren läßt. Das AMX-Teilspektrum ordne ich den beiden aliphatischen tertiären Methylenprotonen und dem NH der Anilino-Gruppe zu.

Die beiden Asymmetriezentren des Esters 57 erlauben ein Diastereomerengemisch und damit eine mögliche Erklärung für die im NMR-Spektrum beobachteten beiden Substanzen. Daß auch die Mindermengenverbindung ein System von 3 miteinander koppelnden Protonen besitzt, wird durch H,D-Austausch des NH-Protons belegt. Bei Zugabe von D_2O (Abb. 5) wird das AMX-Teilspektrum des Hauptprodukts zu einem AM-Spektrum vereinfacht, während die Signale der

Mindermengenverbindung zu einem A_2-Spektrum bei δ 5.56, 2 Protonen entsprechend, entarten.

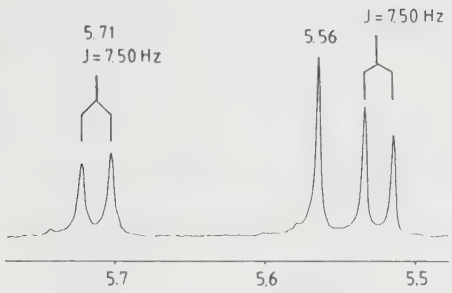
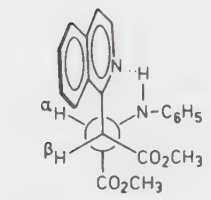


Abb. 5. ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 und D_2O bei 400 MHz in C_6D_6 (Ausschnitt)

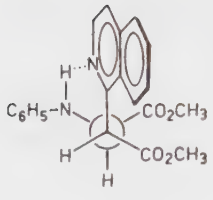
Mit der Kenntnis nur eines J_{AM}-Wertes aus den Entkopplungs- und Austauschexperimenten ist keine zweifelsfreie Konfigurationszuordnung möglich.

Die konformative Betrachtung bietet nicht viel Hilfe. Nach der KARPLUS-Beziehung lassen sich für die drei gestaffelten Konformationen A, B und C von erythro-57 und threo-57, in der NEWMAN-Projektion dargestellt, die Kopplungskonstanten näherungsweise berechnen [37]. Aus den Populationen von A-C sollte sich die experimentelle Kopplungskonstante ableiten. Bei erythro-57 ist C, bei threo-57 B um eine gauche-Wechselwirkung ärmer. Bei vier von den sechs Konformationen ist eine intramolekulare Wasserstoff-Brücke zwischen Anilino-H und Isochinolin-N denkbar. Angesichts des Vorzugs von threo-B würde ich daher für erythro-57 die kleinere Kopplungskonstante $J_{\alpha\beta}$ erwarten.



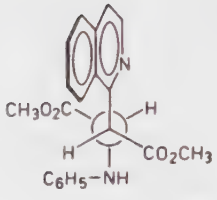
$J_{\alpha\beta}$ 3 (Hz)

A



3 (Hz)

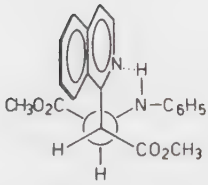
B



10 (Hz)

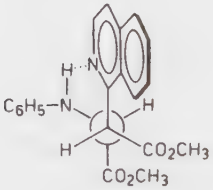
C

erythro-57



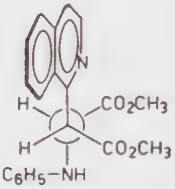
$J_{\alpha\beta}$ 3 (Hz)

A



10 (Hz)

B



3 (Hz)

C

threo-57

$J_{\alpha\beta}$ = 7.5 Hz für das Hauptmengen-Diastereomere liegt im Bereich derjenigen von vergleichbar substituierten erythro-ß-Hydroxy-carbonsäuren (6 - 8 Hz), während die threo-Verbindungen ca. 10 Hz aufweisen. Nach MULZER et al. [38] ist bei der Konfigurationszuordnung von ß-Hydroxycarbonsäuren anhand von $J_{\alpha\beta}$ Vorsicht geboten. Die Regel $J_{\alpha\beta}$(threo) > $J_{\alpha\beta}$(erythro), die bei Addukten von Keton- oder Aldehyd-Enolaten an Aldehyde gut befolgt wird [39], ist bei sterisch besonders anspruchsvollen Substituenten gegenläufig. Schließlich spricht für erythro-57, daß sich hier die Konfiguration des Ausgangs-Adduktes 35 erhalten findet.

Rätselhaft bleibt das auch bei mehrfachem Umkristallisieren von 57 aus Benzol oder Methanol konstante Diastereomerenverhältnis

von 3:1 mit scharfem Schmelzpunkt. Nach mehreren Wochen in [D_6]-Benzol wird keine Veränderung dieses Verhältnisses im ^{1}H-NMR-Spektrum beobachtet. Lösen in anderen Solventien wie Chloroform, Pyridin oder Aceton führt nach Entfernen des Lösungsmittels weder zu einer Veränderung des ^{1}H-NMR-Spektrums, noch zu einer Schmelzpunkt-Änderung oder Depression der Mischung mit dem ursprünglichen Material. Während die Bildung von 1:1-Mischkristallen häufig ist, muß das hier vorliegende Verhältnis von 3:1 als Ausnahme gelten.

Wie kommt es zum teilweisen Verlust der erythro-Konfiguration im Zuge der Ringöffnung 35 → 57? Die Acidität eines der beiden α-H der Carbonestergruppen könnte verantwortlich sein. Mehrstündiges Erhitzen in siedendem [D_1]-Methanol hatte ausschließlich Deuterierung am Anilin-Stickstoff zur Folge. Dies beweist, daß das Diastereomerengemisch von 57 nicht etwa aus einer spontanen Gleichgewichtseinstellung in Lösung resultiert, sondern schon im kristallinen Zustand existieren muß.

Die wechselseitige Umwandlung der Diastereomeren 57 kann über das Ester-Enolat erfolgen. Erhitzen von 57 mit katalytischer Menge Natrium-methanolat in CH_3OD führte nach Umkristallisieren aus CH_3OD zu farblosen Kristallen mit Schmelzbereich 133 - 136°C. Das 80 MHz-Spektrum (Abb. 6) macht ein nahezu 1:1-Diastereomerengemisch von zweifach deuteriertem 57 wahrscheinlich. Die Singuletts bei δ 5.54 und 5.69 ordne ich den α-Aminosäureester-Protonen zu. Diese Zuordnung findet ihre Begründung in der Interpretation der Massenspektren, die in Abschnitt 3.6 behandelt werden.

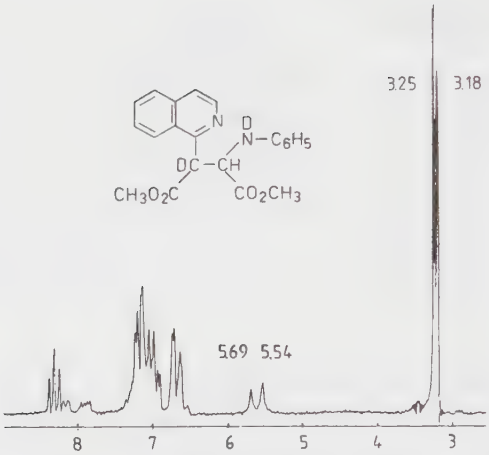
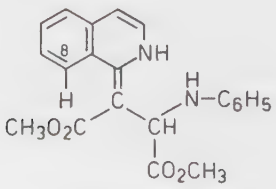
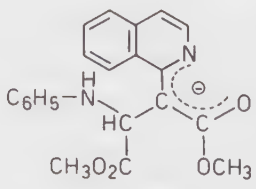


Abb. 6. ^{1}H-NMR-Spektrum von $[D_2]$-57 in C_6D_6 bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

Der Bernsteinsäureester 57 ist ein Derivat des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters (45), der in CH_3OD schon ohne Alkali rasch beide Methylen-H gegen D austauscht. 57 löst sich farblos und steht nicht im Gleichgewicht mit einem 43 entsprechenden Enamin-carbonester 58. Warum erfolgt der H,D-Austausch von 57 so viel schwerer und bedarf der Alkali-Katalyse? Möglicherweise sind sterische Faktoren verantwortlich. Die räumliche Wechselwirkung der Methoxycarbonyl- oder der N-Phenylglycinester-Gruppe mit dem Iso-



58



58a

chinolin-8-H erschwert die Coplanarität des Enamin-ß-carbonesters 58 mit dem Isochinolin-System. Erst unter der Einwirkung von Alkali ermöglicht das Ester-enolat-anion 58a die Epimerisierung, wobei Planarität nicht in gleichem Ausmaß erforderlich ist.

Gab man unter sorgfältigem Feuchtigkeits- und Sauerstoffausschluß eine äquimolare Menge wasserfreier Essigsäure zu 57 in C_6D_6 (Abb. 7), dann absorbierte die Ammonium-Gruppe als breites Singulett bei ó 9.19. Das AB-System der beiden tertiären H bei 5.70 und 5.58 mit J_{AB} = 6.8 Hz wird vom A_2-System des Diastereomeren bei 5.60 überlagert. Falls eine säurekatalysierte Äquilibrierung der Diastereomeren stattfindet, ist diese langsam, verglichen mit der NMR-Zeitskala.

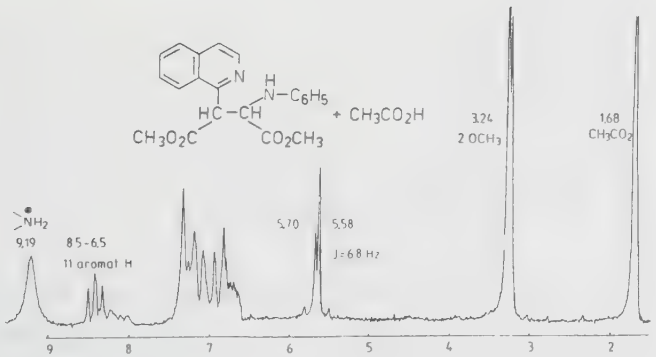


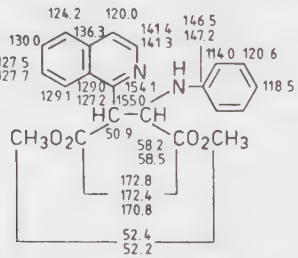
Abb. 7. ^{1}H-NMR-Spektrum von 57 und Eisessig in C_6D_6 bei 60 MHz

3.2. ^{13}C-NMR-, IR- und UV-Spektren

Die Diskussion des ^{13}C-NMR-Spektrums von 57 ist nicht frei von Spekulation. Ein Diastereomerengemisch von 57 sollte zu 38 Signa-

len (2 mal 19 = 38) Anlaß geben. Tatsächlich wurden 28 Absorptionen beobachtet. Viele Signale mit ähnlichem δ_C zeigen ein nahezu konstantes Intensitätsverhältnis. Die Annahme erscheint zulässig, daß die Intensitäten der Signale von C-Atomen gleicher oder zumindest sehr ähnlicher chemischer Umgebung ein Maß für die Konzentration bieten. Damit war es möglich, 19 Signalpaare entsprechend Strukturvorschlag 57 zuzuordnen. 9 Signalpaare davon wiesen sehr geringe Verschiebungsdifferenzen auf; die verbleibenden 10 Signale kommen vermutlich durch Überlagerung aus je 2 Absorptionen zustande.

57



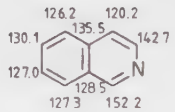


Abb. 8. $\delta(^{13}C)$ von Isochinolin und 57 (Diastereomerengemisch) in $CDCl_3$; Werte des Hauptprodukts jeweils oben

Im Bereich der aromatischen CH-Dubletts erkennt man 4 Signalpaare und 5 einzelne Signale. Die Absorptionen bei δ 141.4 und 141.3 stimmen gut mit dem des Isochinolin-C-3 überein [40]; ebenso lassen sich die Dubletts bei δ 127.7 und 127.5 dem C-7 von Isochinolin zuordnen. Für die C-Atome 6, 8 und 4 findet sich jeweils nur eine Absorption. Auch die Zuordnung der Anilino-CH-Gruppen [40] ist möglich, wobei das Signal bei 120.6 gegenüber der Erwartung zu hohem Feld verschoben ist.

Etwas größer sind die Verschiebungsunterschiede der Diastereomeren bei den quartären C-Atomen. Die Singuletts bei 155.0 und 154.1 passen gut zu C-1 des Isochinolins. Die Singuletts bei 147.2 und 146.5 werden dem quartären C-1 der Anilino-Gruppe zugeordnet. Die reichlich verschiedenen Absorptionen bei 129.0 und 127.2 ordne ich dem Isochinolin-C-8a zu. Für C-4a findet sich nur 1 Signal bei 136.3

Für die 4 Carbonyl-C-Atome finden sich 3 Singuletts bei 172.8, 172.4 und 170.8, sowie für die Methoxy-Gruppen 2 Quadrupletts bei 52.4 und 52.2. Den beiden tertiären aliphatischen C-Atomen der Diastereomeren ordne ich 3 Dubletts zu.

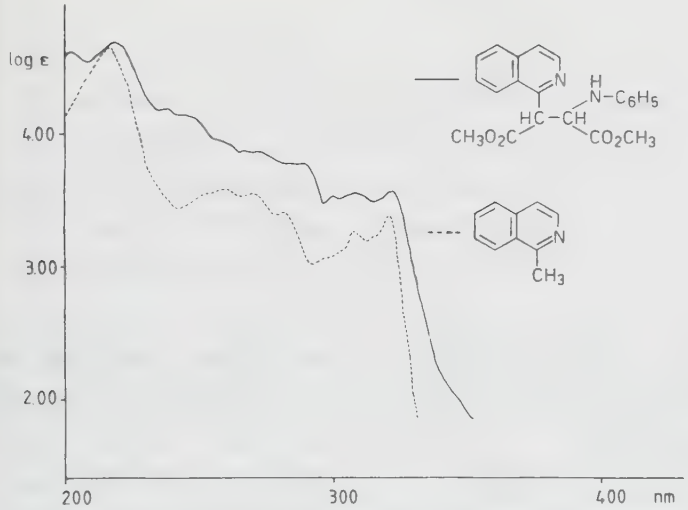


Abb. 9. UV-Absorption von 57 und 1-Methyl-isochinolin in Ethanol

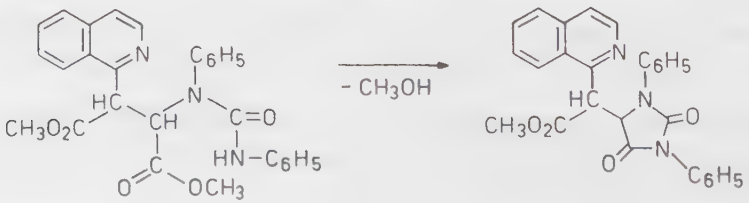
Schon oben wurde angedeutet, daß die Lichtabsorption von 57 (Ethanol) keinen Hinweis auf den Enamin-ß-carbonester 58 bietet.

Die bei 217 und 322 nm auftretenden Banden (Abb. 9) entsprechen den Absorptionen des Isochinolins [41].

Die schwache Bande bei 3410 cm^{-1} im IR-Spektrum (CCl_4) von 57 ist die NH-Schwingung der sekundären Amino-Gruppe; Bestätigung findet dies im Auftreten der ND-Bande bei 2510 cm^{-1} bei deuteriertem 57. Die scharfe Bande geringer Intensität bei 1620 cm^{-1} ordne ich der -C=N- Schwingung des Isochinolins zu [42]. Die Carbonyl-Absorptionen bei 1730 sowie die Gerüstschwingungen der Aromaten bei 1600 und 1500 cm^{-1} bedürfen keiner Erläuterung.

3.3. Reaktion mit Phenylisocyanat

Nicht nur für die Strukturaufklärung, auch im Hinblick auf eine mögliche Trennung der Diastereomeren ist die Derivatisierung von 57 an der NH-Gruppe bedeutsam. Die Acylierung mit Acetylchlorid in Pyridin bei 0°C führte zu teerigen Produkten, mit Acetanhydrid unter den gleichen Bedingungen wurde 57 teilweise zurückisoliert. Unter den von CHEN und BENOITON [43] ausgearbeiteten Bedingungen zur Methylierung von Aminosäuren mit Methyliodid in Gegenwart von Kaliumhydrogencarbonat wurden 56% 57 zurückisoliert, ohne daß ein weiteres Produkt gefunden wurde. Umsetzung mit Methyliodid lieferte harzige Produkte.



59 60

Die Umsetzung mit Phenylisocyanat brachte schließlich den Erfolg. Zu 72% erhielt ich eine farblose, kristalline Verbindung $C_{27}H_{21}N_3O_4$ (60) mit Schmelzpunkt 224-225°C. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 10) zeigt das Singulett einer Methylester-Gruppe bei δ 3.73. Bei 5.56 und 5.21 findet sich das AB-Spektrum der tertiären aliphatischen H mit J_{AB} = 5.0 Hz. Das Dublett des Isochinolin-3'-H absorbiert bei 8.39 mit $J_{3,4}$ = 5.5 Hz. Es ist bekannt, daß α-Aminocarbonsäuren sowie deren Ester mit Isocyanaten Hydantoine bilden [44]. Intramolekulare Säureamidbildung des nicht isolierten Harnstoff-Derivats 59 führte hier zum Hydantoin 60.

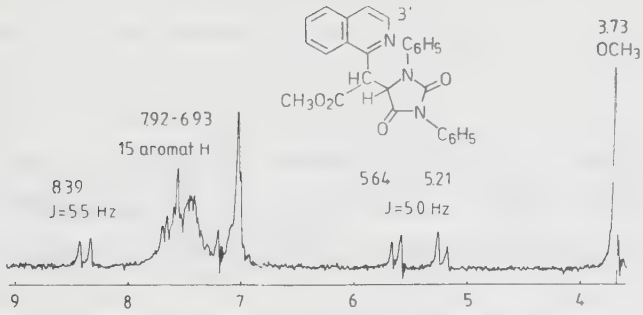


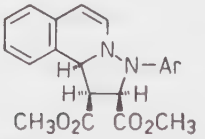
Abb. 10. ^{1}H-NMR-Spektrum von 60 bei 60 MHz in $CDCl_3$ mit TMS als internem Standard

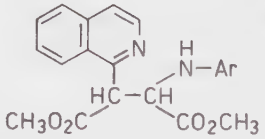
Über die IR-Spektren von Hydantoinen ist wenig bekannt. Für cyclische Diacylimide des Typs CO-NH-CO findet man zwei Banden bei 1790-1720 cm^{-1} und 1710-1670 cm^{-1} [45]. In Übereinstimmung mit diesen Befunden lassen sich die Absorptionen von 60 im IR (KBr) bei 1717 und 1779 cm^{-1} den Hydantoin-Carbonyl-Gruppen und der Methylester-Funktion zuordnen. Die sehr starke Bande bei 1717 - vermutlich hervorgerufen durch Überlagerung der Ester- und einer Amid-Streckschwingung - liegt im Bereich der Absorptionen von Lactamen.

3.4. Darstellung von Analogverbindungen und Diastereomeren-Trennung

Trotz der starken NMR-Argumente lag ein schlüssiger Beweis für das Vorliegen eines Diastereomeren-Gemisches letztendlich in dessen Trennung. Vielleicht beruhten die Schwierigkeiten der Trennung von 57A und 57B auf einem unglücklichen Zufall, der sich bei Analogverbindungen - es bieten sich hier im N-Phenyl p-substituierte Derivate von 57 an - nicht wiederholen müßte.

Ausgehend vom N-p-Toluidino-isochinolinium-chlorid (15) [9] war das Maleinester-Addukt 61 zugänglich, das unter analogen Bedingungen zu 43% des 2-p-Toluidino-bernsteinsäure-Derivats 63 isomerisierte. Der Schmelzbereich von 63 mit 116-125°C und 4 Singuletts im Methylester-Bereich des ^{1}H-NMR-Spektrums in $CDCl_3$ zeigten an, daß auch hier ein Gemisch zweier Substanzen vorlag. Das ABX-Teilspektrum in $[D_6]$-Benzol (Abb. 11) verstärkt diesen Eindruck.





61 Ar = $C_6H_4CH_3$-p 63

62 Ar = C_6H_4Cl-p 64

Nach erfolglosen Versuchen, die Gemische 57 und 63 durch fraktionierte Kristallisation zu trennen, erwies sich die Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC) als Methode der Wahl. Abbildung 12 zeigt die analytischen Chromatogramme von durch Kristallisation gereinigtem 57 und 63. Die Trennung ist nicht optimal und die ge-

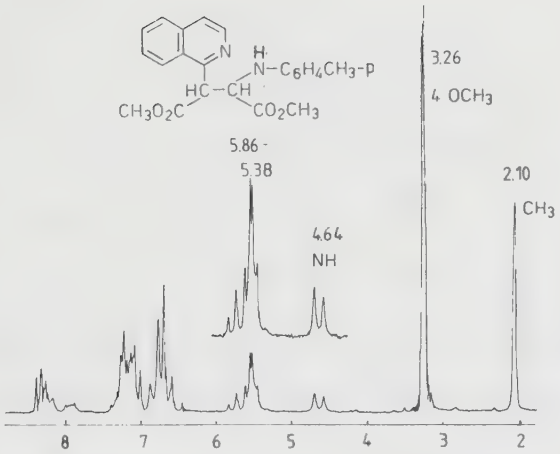


Abb. 11. ^{1}H-NMR-Spektrum von 63 in C_6D_6 bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

ringe Löslichkeit beider Verbindungen im Solvensgemisch verhinderte die Anwendung im präparativen Maßstab. In stärker polaren Solventien war die Trennleistung geringer.

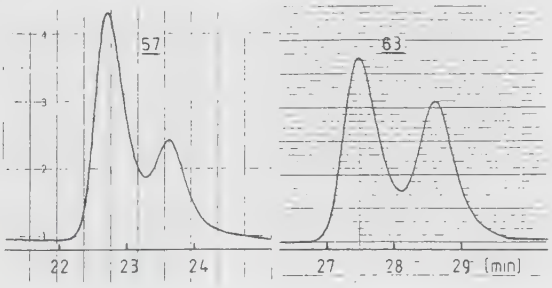


Abb. 12. HPLC-Chromatogramme von 57 und 63 in Hexan/Essigester 6:1 an Kieselgel bei 50 atm und 1 ml/min Durchfluß

Das N-(4-Chloranilino)bernsteinsäureester-Derivat 64, das durch analoge säure-katalysierte Isomerisierung des bekannten Addukts 62 [7] zu 63% dargestellt wurde, erwies sich als reine Verbindung. Das ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 13) des farblosen, kristallinen 64 mit Schmelzpunkt 139-140°C zeigt 2 Methylester-Singuletts gleicher Intensität bei δ 3.65 und 3.58. Zugabe von D_2O vereinfachte das ABX- zu einem AB-Teilspektrum mit AB bei δ 5.28 und 5.17 mit J_{AB} 7.5 Hz. Der X-Teil (NH) absorbiert bei 4.71 mit J_{AX} = 8.5 Hz. Das AB-Spektrum bei 6.98 und 6.54 mit J_{AB} = 9.0 Hz ordne ich den 4 aromatischen H der 4-Chloranilino-Gruppe zu. Das Dublett des Isochinolin-3-H erscheint bei 8.38 mit $J_{3,4}$ = 5.6 Hz.

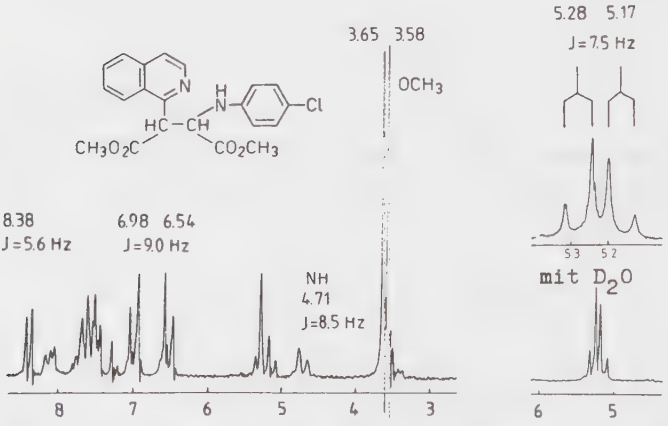
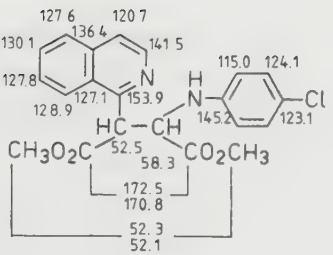


Abb. 13. ^{1}H-NMR-Spektren von 64 in $CDCl_3$ bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 64 ($CDCl_3$) bestätigt die diastereomerenreine Verbindung. Die δ_C-Werte schließen sich denen des Cl-freien 57 (Abb. 8) an, ohne allerdings eine Aussage zu gestatten, ob die threo- oder erythro-Form vorliegt.

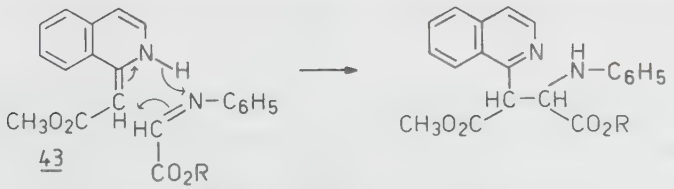


64

Das IR-Spektrum (CCl_4) von 64 zeigt die breite Bande mittlerer Intensität für die NH-Streckschwingung des sekundären Amins bei 3410 cm^{-1}; die ND-Verbindung absorbiert bei 2535 cm^{-1}.

3.5. Unabhängige Synthese

Das ringgeöffnete Isomere 57 entstand aus 35 mit verdünnter Säure, ist selbst aber sehr empfindlich gegen höhere Säure-Konzentration. Eine unabhängige Synthese sollte daher unter neutralen Bedingungen erfolgen. In Abschnitt 2.2. wurde die Enamin-ß-carbonester-Tautomerie des Isochinolin-essigesters 45 nachgewiesen. Es war daher denkbar, daß sich unter neutralen Bedingungen eine Addition des Tautomeren 43 an die Glyoxylester-anile 50 und 65 erzielen läßt.



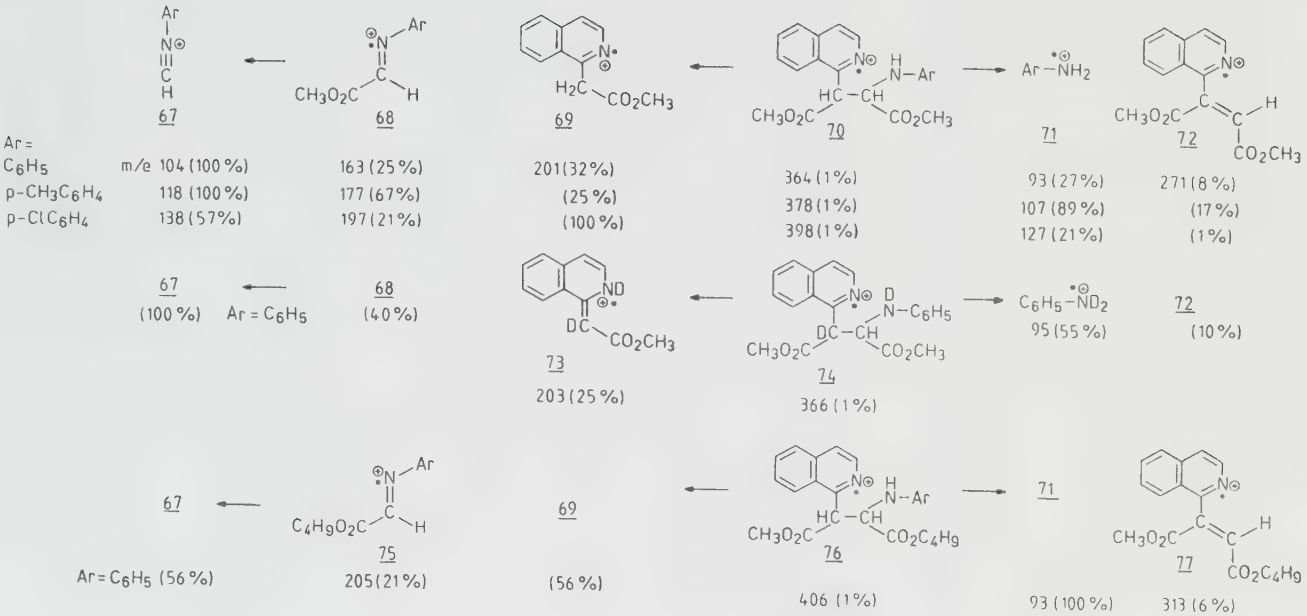
50 R = CH_3 57
65 R = C_4H_9 66

Mechanistisch kann diese Reaktion als En-Reaktion [46,47] betrachtet werden. Das von ONGANIA und MÜHLBACHER [48] durch Kondensation von Glyoxylsäure-methylester und Anilin gewonnene Anil 50 ist nur in Lösung und unter Schutzgas hinreichend stabil. Erfahrungen mit Glyoxylsäure-butylester [49] und -methylester [50] lehrten die vermutlich auf sterische Gründe zurückzuführende größere Stabilität des Butylesters. Ich unternahm daher die ersten Versuche mit Glyoxylsäure-butylester-anil (65). Die Umsetzung mit 45 in siedendem Benzol lieferte zu 68% das Bernsteinester-Derivat 66 als farbloses Öl. Die beiden Methylester-Singuletts gleicher Intensität bei δ 3.5[illegible] und 3.62 im ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 66 legen ein 1:1-Diastereomerengemisch nahe.

Analog führte die Reaktion des Glyoxylsäure-methylester-anils 50 mit 45 in Benzol bei 60°C mit 27% Ausbeute zur Verbindung 57, die aus Methanol in farblosen Kristallen mit Schmelzpunkt 140-141°C kam. Das synthetische Material war in allen Eigenschaften identisch mit dem durch säurekatalysierte Isomerisierung von 35 gewonnenen. Auch hier zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum ein 3:1-Diastereomerengemisch an.

3.6. Die Massenspektren der ringgeöffneten Isomeren

Obwohl mit der unabhängigen Synthese die Struktur von 57 hinreichend bewiesen ist, soll an dieser Stelle eine Diskussion der Massenspektren von 57 und der analogen Verbindungen 63, 64 und 66 folgen. Das Fragmentierungsschema zeigte nicht nur diagnostischen Wert bezüglich der Struktur, sondern gab auch wertvolle Hinweise


Ar
N⊕
C
H
67
CH3O2C
68
69
H2C
CO2CH3
70
H
N–Ar
HC–CH
71
Ar–NH2
72
C6H5
m/e 104 (100 %)
163 (25 %)
201 (32 %)
364 (1 %)
93 (27 %)
271 (8 %)
p-CH3C6H4
118 (100 %)
177 (67 %)
(25 %)
378 (1 %)
107 (89 %)
(17 %)
p-ClC6H4
138 (57 %)
197 (21 %)
(100 %)
398 (1 %)
127 (21 %)
(1 %)
67
(100 %)
Ar = C6H5
68
(40 %)
ND
DC
73
203 (25 %)
D
N–C6H5
74
366 (1 %)
C6H5–ND2
95 (55 %)
72
(10 %)
67
Ar = C6H5 (56 %)
C4H9O2C
75
205 (21 %)
69
(56 %)
CH3O2C
CO2C4H9
76
406 (1 %)
71
93 (100 %)
77
313 (6 %)

auf die chemischen Eigenschaften.

Die Molekülionen treten nur ganz untergeordnet auf. Die Fragmentierung in Arylamin + 2-(1-Isochinolyl)-fumarsäureester findet derart statt, daß jedes der beiden Spaltstücke die positive Ladung übernehmen kann, allerdings in unterschiedlichem Ausmaß. Dem Fragment-ion 72 mit m/e 271 entspricht das Monobutylester-Ion 77 mit m/e 313, das durch Verlust von Anilin aus 76 hervorgeht. Interessant ist vor allem die McLAFFERTY-Spaltung [51] der Molekülionen 70, 74 und 76, bei der sowohl die Glyoxyesteranile 68 und 75 als auch die Isochinolin-essigester 69 und 73 als Kationradikale aufzutreten vermögen. Die Bedeutung dieser Fragmentierung wird durch die hohen relativen Intensitäten der Spaltstücke unterstrichen. Die gewöhnlich bei aliphatischen Aminen vorherrschende Onium-Spaltung [52] wird aufgrund der dominierenden Akzeptor-Eigenschaft des Isochinolin-Stickstoffs zurückgedrängt. Die Intensitäten der aus der Onium-Spaltung resultierenden Iminium-ionen mit m/e 164, 178, 198 und 206 liegen deutlich unter 1%, so daß sie, wenn überhaupt, erst bei großer Verstärkung registriert werden. Eine wichtige Folgereaktion der Glyoxylesteranile 68 und 75 stellt die Abspaltung der Estercarbonyl-Gruppe dar, die zu den Formonitriliumionen 67 führt; bei 70 mit Ar = C_6H_5 und p-$CH_3C_6H_4$ bieten die Ionen 67 mit m/e 104 und 118 die Peaks höchster relativer Intensität. Die Zusammensetzung des Ions C_7H_6N (67, Ar = C_6H_5) wurde durch Hochauflösung bestätigt.

Die McLAFFERTY-Spaltung von 57 ist geeignet, die unter 3.1. beschriebene alkali-katalysierte Deuterierung am 3-Amino-C-Atom des Bernsteinsäure-Derivats 57 zu belegen. Der zweifach deuterierte

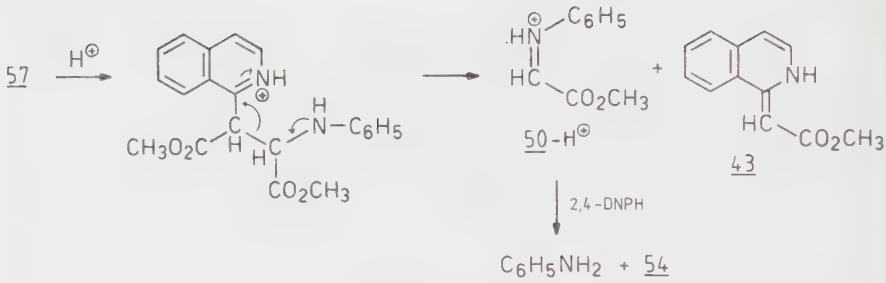
Isochinolin-essigester 73 mit m/e 203, sowie die Fragmente mit m/e 163 des Glyoxylesteranils 68 und m/e 104 des Ions 67 sichern den Strukturvorschlag. Die Abspaltung von Anilin muß sich als ß-Eliminierung vollziehen; es tritt nämlich C_6H_5-ND_2 mit m/e 95 aus und das Radikalkation 72 enthält keine D-Markierung.

4. Mechanismus der Bildung des "gelben Körpers"

4.1. Säurespaltung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$

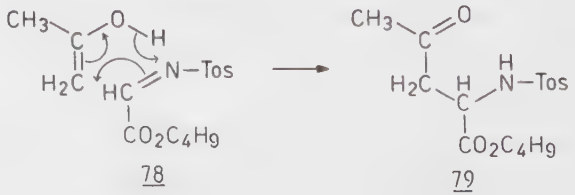
In Kapitel 3.6. wurde gezeigt, daß der Bernsteinester 57 im Massenspektrometer in einer McLAFFERTY-Spaltung zu Glyoxylester 50 und Isochinolin-essigester 45 fragmentiert. Weiterhin sei an den unter 2.1. beschriebenen Befund erinnert, daß die Säurereaktion des Maleinester-Addukts 35 mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin das Hydrazon 54 des Glyoxylsäure-methylesters liefert, möglicherweise durch Reaktion des Hydrazins mit Anil 50. Es ist denkbar, daß nach säure-katalysierter Isomerisierung von 35 das Isomere 57 unter den Reaktionsbedingungen Glyoxylesteranil 50 abspaltet, eine Verbindung, die möglicherweise als Überträger der Essigester-Gruppe bei der Bildung des "gelben Körpers" 36 dient.

Unter den Reaktionsbedingungen der Bildung von 36 lieferte das Isomere 57 des Maleinester-Addukts 35 79% Isochinolin-essigester 45 und 72% Anilin. Wiederholung der Umsetzung in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin ergab 76% des Hydrazons 54, 66% 45 und 77% Anilin.



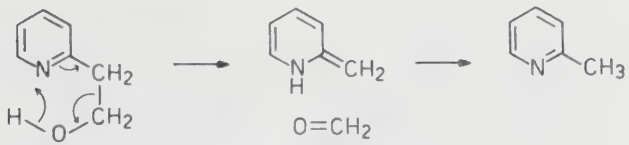
In Abschnitt 3.5. wurde die Synthese von 57 aus 50 und 45 als En-Reaktion aufgefaßt. Für die säure-katalysierte Spaltung des Moleküls in 45 und protoniertes 50 sei eine alternative Betrachtung aufgezeigt. Protonierung des Isochinolin-Stickstoffs der MANNICH-Base 57 liefert in einer Retro-MANNICH-Reaktion [53] den Enamin-ß-carbonester 43, dessen Tautomeres 45 isoliert wird, und das Iminium-ion des Glyoxylester-anils 50. Letzteres wird mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin als Hydrazon 54 unter Abspaltung von Anilin abgefangen.

In der Literatur finden sich Beispiele für beide Betrachtungsweisen. Die Reaktionen von Iminoacetaten mit Carbonylverbindungen, deren Enol-Form die Rolle des Ens übernimmt, wurden als konzertierte En-Reaktionen mit 6-gliedrigem cyclischen Übergangszustand formuliert [54]. In Analogie zur Umsetzung des Enamin-ß-carbonesters 43 mit 50 verläuft die Reaktion des N-Tosyl-imino-carbonesters 78



mit dem Enol des Acetons unter Bildung von 79 bei 120°C ohne Katalysator [54]. Die Umkehrung dieses Reaktionstyps, auch über eine nicht isolierte Imin-Zwischenstufe verlaufend, ist ebenfalls bekannt [55].

Die thermische Spaltung von 2-Pyridin-ethanol (80), bei der die Imino-Funktion in einen Heteroaromaten eingebaut ist, wird gleichfalls als Retro-En-Reaktion betrachtet [56]. Eine mechanistische Studie am Beispiel von ß-Hydroxyethyl-pyrazinen sprach sehr für den konzertierten Reaktionsweg mit cyclischem Übergangszustand [57].

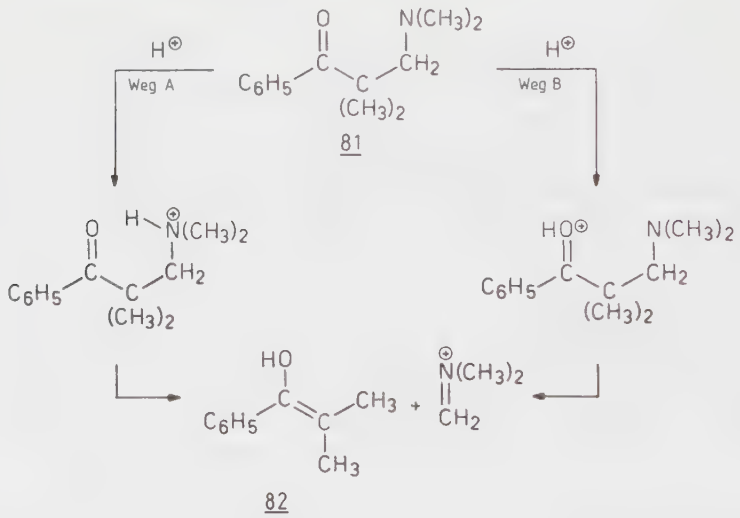


80

Der beschleunigende Effekt von LEWIS-Säuren auf die En-Reaktion ist bekannt [58]; auf die En-Reaktionen von Glyoxylestern sei hingewiesen [59]. Die PRINS-Reaktion [60] ist ein Beispiel Proton-Säurekatalysierter En-Reaktionen; BLOMQUIST [61] formulierte die Addition von Formaldehyd an Olefine über einen cyclischen 6-gliedrigen Übergangszustand.

Auch die alternative Beschreibungsform als Retro-MANNICH-Reaktion wurde gelegentlich in der Literatur gewählt. Die Umkehrung der MANNICH-Reaktion verläuft sowohl unter Basen- [62] als auch Säurekatalyse [63]. SNYDER und BREWSTER [63] formulierten die säurekatalysierte Spaltung des ß-Dimethylaminopivalophenons (81) als Retro-MANNICH-Reaktion (Weg B), die über das Enol 82 und das Iminiumion

als Zwischenstufe verläuft. Die dem Weg A folgende Spaltung der N-protonierten Form ist eine Retro-En-Reaktion. Es ist leicht erkennbar, daß es sich mehr um einen Unterschied in den Begriffen als im mechanistischen Geschehen handelt.

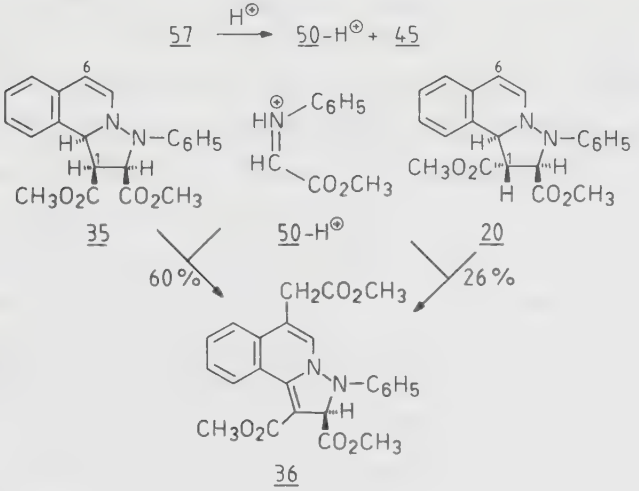


4.2. Umsetzung des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ mit Addukten des Maleinesters, Fumaresters und N-Methylpyrrol

Handelt es sich bei der Verbindung 57 tatsächlich um eine Zwischenstufe auf dem Weg zum "gelben Körper" 36? Dem Bildungsweg des "gelben Körpers" 36 liegen 2 Mol des Maleinester-Addukts 35 zugrunde. Wenn die Essigester-Gruppe von 36 auf das Glyoxylesteranil 50 zurückgeht, sollte sich 1 Mol 35 durch 1 Mol 57 ersetzen lassen; 57 allein vermag nicht 36 zu bilden. Der Test sollte einfach sein. Die auf 35 bezogene Ausbeute an 36 sollte deutlich steigen, wenn

man 57 zusetzt. Eindeutig wäre eine mehr als 50-proz. Ausbeute an 36, bezogen auf ein Mol 35.

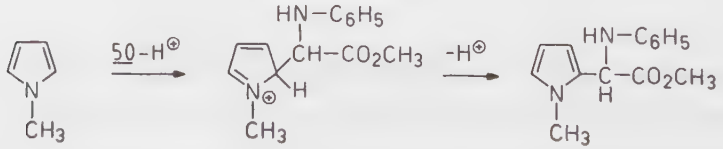
Ich erhielt 0.82 mmol 36, als ich je 1.37 mmol 35 und 57 mit HCl in Methylenchlorid/Methanol behandelte; das sind 60% 36 auf die Stöchiometrie 35 + 57 → 36 bezogen. Als Nebenprodukte wurden 1.42 mmol Anilin ("106%") und 1.12 mmol 45 (82%) gefunden. Die hohe Ausbeute an Anilin ist erwartet, wenn man berücksichtigt, daß 35 selbst über die Bildung von 57 wieder eine Quelle für Anilin bietet.



Es ist nicht einzusehen, warum die Umsetzung mit dem protonierten Glyoxylsäure-methylester-anil (50) auf das Enhydrazin 35 beschränkt sein sollte. Es lag nahe, die Reaktion des Fumarester-Addukts 20 mit 57 zu untersuchen; handelt es sich doch bei Verbindung 20 um ein an C-1 Epimeres von 35. Da die stereochemische Information an C-1 bei der Bildung von 36 verlorengeht, ist das gleiche Produkt 36 zu erwarten. Zu berücksichtigen ist die säure-

katalysierte Hydrazoumlagerung von 20 als Konkurrenzreaktion. Tatsächlich wurden bei der Reaktion äquimolarer Mengen 20 und 57 26% des "gelben Körpers" 36 isoliert! Das Produkt 24 der Hydrazoumlagerung wurde in der Mutterlauge nicht gefunden. Diese Reaktion unterstreicht die Bedeutung von 57 als Zwischenstufe auf dem Weg zum "gelben Körper".

Man darf einen elektrophilen Angriff von 50-H^+ auf die nukleophile Enhydrazin-Gruppe von 35 bzw. 20 vermuten. Wie es ausschließlich zur Bildung der Essigester-Seitenkette unter Freisetzung von Anilin kommt, muß mit den Besonderheiten des tricyclischen Systems zusammenhängen. Ist es möglich, durch Transaminoalkylierung das Glyoxylesteranil 50 von der MANNICH-Base 57 auf ein nukleophiles Reagens zu übertragen, das keine Abspaltung von Anilin gestattet? In der Tat wurde bei Reaktion von 57 mit N-Methylpyrrol unter Essigsäure-Katalyse der Aminocarbonester 83 mit 67-proz. Ausbeute isoliert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 83 zeigt das Singulett der N-Methyl-Gruppe bei δ 3.48 und dasjenige des tertiären aliphatischen Protons bei 5.07. H,D-Austausch mit D_2O macht für das NH das breite Singulett bei δ 4.42 wahrscheinlich.



83

Die 12 Signale im ^{13}C-NMR-Spektrum von 83 lassen sich in einfacher Weise zuordnen. Die Singuletts bei δ 171.9, 146.2 und 127.5 sind dem Carbonyl-C-Atom, dem quartären C-1 der Anilino-Gruppe und

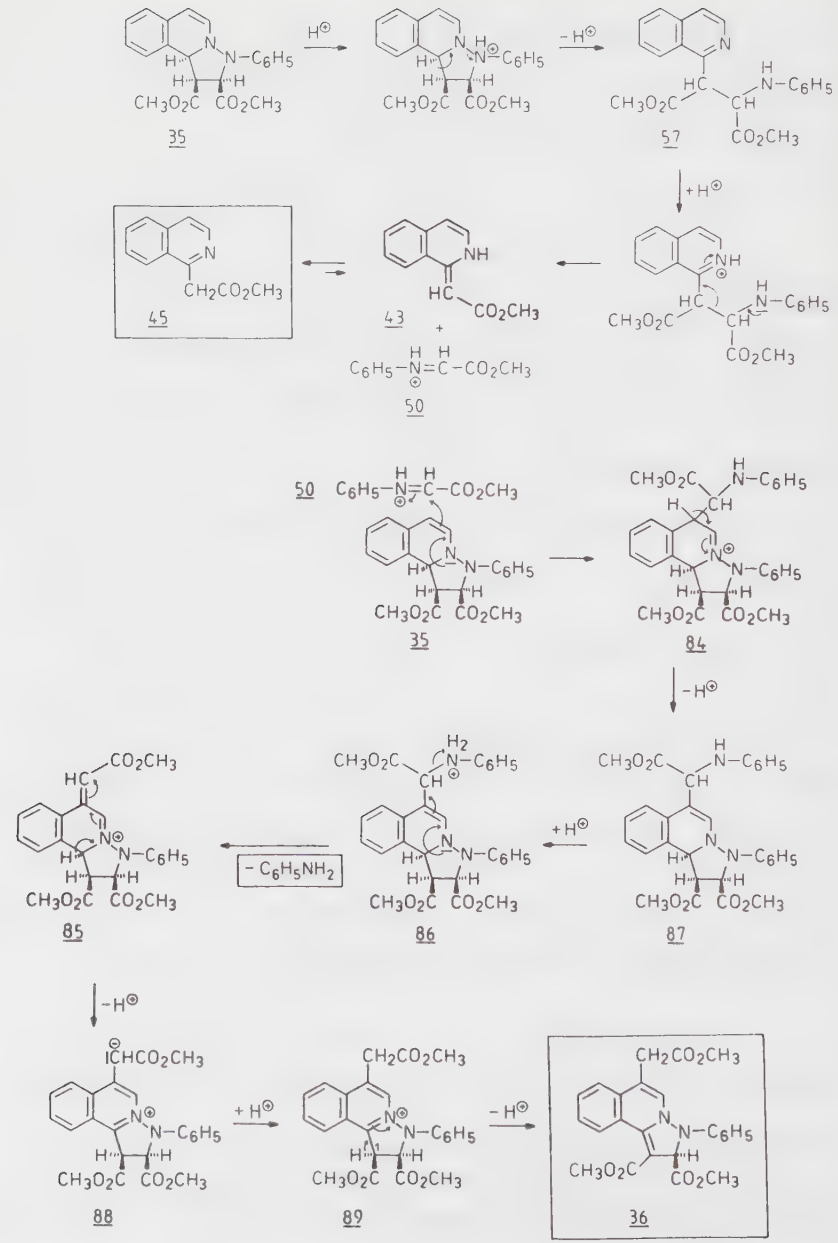
dem C-2 des Pyrrols zuzuschreiben. Die Dubletts von C-2, C-3 und C-4 des C_6H_5-NH absorbieren bei 113.3, 129.2 und 118.4 [40]. Dem C-3, C-4 und C-5 des Pyrrols ordne ich die Dubletts bei δ 108.2 und 107.1 (vertauschbar) sowie bei 123.5 zu.

Das Massenspektrum von 83 zeigt den Peak des Molekülions bei m/e 244 (32%). Auch bei 83 wird das Nitriliumion 67 mit m/e 104 (16%) beobachtet. Dagegen wird das Anil 68 mit m/e 163 nicht registriert; da metastabile Peaks fehlen, kann die Herkunft von 67 aus 68 nicht nachgewiesen werden. Das Spektrum zeigt 2 Signale mit relativer Intensität von 100%: m/e 185 zeigt die Abspaltung der Methylestergruppe aus dem Molekülion an und der Peak bei m/e 152 ist auf die Abspaltung von C_6H_5-NH zurückzuführen.

4.3. Das Reaktionsschema

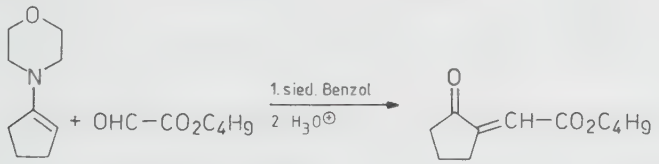
Mit der Kenntnis des ringgeöffneten Isomeren 57 als Zwischenstufe auf dem Weg zum "gelben Körper" 36 und dem Auftreten des Glyoxylsäure-methylester-anils (50) läßt sich ein alternatives Reaktionsschema zu den von TEMME vorgestellten Mechanismen (Abschn. 1.3) formulieren. Die ersten Schritte, die säure-katalysierte Spaltung der MANNICH-Base 57, wurden bereits diskutiert.

Der folgende Schlüsselschritt beinhaltet nukleophilen Angriff des Enhydrazins 35 an das Iminium-ion 50 unter Bildung der Zwischenstufe 84. Deprotonierung liefert das Addukt 87 als weitere Zwischenstufe. Protonierung am Anilin-Stickstoff von 86 führt zur Abspaltung von Anilin unter Bildung des Iminium-ions 85. Deproto-


35
57
45
43
50
84
85
86
87
88
89
36

nierung und anschließende Protonierung über das mesomeriestabilisierte Zwitterion 88 liefert das Isochinolinium-ion 89. Formal kann die Stufenfolge 85 → 88 → 89 als 1,5-H-Wanderung betrachtet werden, die ihre Triebkraft von der Aromatisierung des 6-gliedrigen Heterocyclus erhält. Abspaltung des 1-ständigen Protons führt schließlich zum Enamin-ß-carbonester-System des "gelben Körpers" 36. Besonders erwähnenswert erscheint mir die intramolekulare Redox-Reaktion, die über die Stufen 86, 88 und 89 über einfache Protonierungs- und Deprotonierungsschritte zu 36 führt. Die untere Molekülhälfte reduziert die obere und das kondensierte stickstoffhaltige Ringsystem ermöglicht den Elektronenfluß.

Dieser Reaktionsmechanismus erklärt zwanglos die Stöchiometrie mit den Nebenprodukten 45 und Anilin sowie die Rolle des ringgeöffneten Isomeren 57. Schlüsselschritt ist der Angriff des elektrophilen 50-H^+ auf das Enhydrazin 35. Das Prinzip dieser Reaktion ist lange bekannt und Kondensationen einfacher Enamine als maskierte Carbonylverbindungen mit Aldehyden finden präparative Anwendung bei der Darstellung α,ß-ungesättigter Carbonylverbindungen [64]. Die Reaktivität des Glyoxylsäure-butylesters möge die Darstellung des Ketoesters 90 verdeutlichen.



90

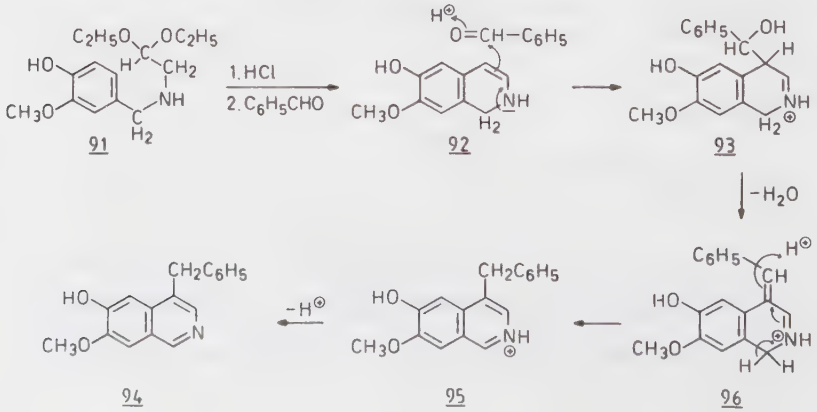
Die Reaktionskaskade mit der intramolekularen Redox-Reaktion verlangt nach einem geeigneten Modell. Ein solches bieten einfache

1,2-Dihydro-isochinoline [65]; dieser Verbindungsklasse gehören auch die Cycloaddukte der Isochinolinium-N-arylimide als Derivate an.

4.4. Literaturbefunde über Umsetzungen von 1,2-Dihydro-isochinolinen mit elektrophilen Reagenzien

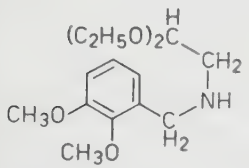
1,2-Dihydro-isochinoline vereinen die Enamin-Reaktivität mit der intramolekularen Redox-Reaktion in einzigartiger Weise, wie schon in der Literatur belegt.

Die Bildung des aromatischen Isochinolins oder des Tetrahydro-isochinolins kennzeichnen die Reaktivität dieser labilen Verbindungsklasse [65]. Der Enamin-Charakter und die damit verbundene Möglichkeit des elektrophilen Angriffs an C-4 begründen den präparativen Nutzen der 1,2-Dihydro-isochinoline [66]. BOBBIT et al.[67] isolierten nach säure-katalysierter Cyclisierung des Benzylamino-acetaldehyd-diethylacetals 91 in Gegenwart von Benzaldehyd 34% des 4-Benzyl-isochinolins 94. Als Reaktionsweg wurde von DYKE et al.[68]

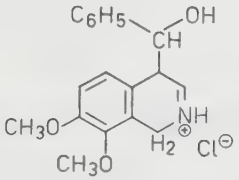


91 92 93 94 95 96

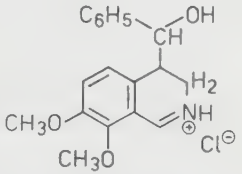
der elektrophile Angriff der Carbonylverbindung an das 1,2-Dihydroisochinolin 92 vorgeschlagen. Abspaltung von Wasser aus der Zwischenstufe 93 führt über 96 zum Isochinolinium-Salz 95; auch diese Reaktionsfolge enthält eine formale 1,5-H-Wanderung. Bei der analogen Umsetzung des weniger reaktiven Aminoacetals 97 berichten DYKE und SAINSBURY [69] von der Isolierung des 93 entsprechenden 4-Hydroxybenzyl-iminium-salzes 98 als farbloser kristalliner Verbindung. Aufgrund der spektroskopischen Daten schlugen die Autoren ein Tautomerie-Gleichgewicht von 98 und 99 vor.



97



98

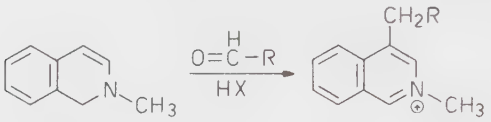


99

Die säure-katalysierten Reaktionen des 2-Methyl-1,2-dihydroisochinolins (100) mit diversen Carbonylverbindungen lehren, daß der elektrophile Angriff an das Enamin-System des 1,2-Dihydroisochinolins von allgemeiner Natur ist. Tabelle 3 zeigt die Ausbeuten an Isochinolinium-Salzen 101, die DYKE et al. [70] bei der Umsetzung von 100 mit Carbonylverbindungen erhielten. Hervorheben möchte ich die Reaktion mit Glyoxylsäure, die sich zu 71% vollzog.

Im Falle der N-unsubstituierten 1,2-Dihydroisochinoline führt die abschließende Deprotonierung zu aromatischen Isochinolin-Derivaten [67], während sie bei N-substituierten auf der Stufe der Isochinolinium-Salze stehenbleibt [70]. Das 1-Benzyl-isochinolinum-Salz 102 wird von Base deprotoniert und liefert die Iso-

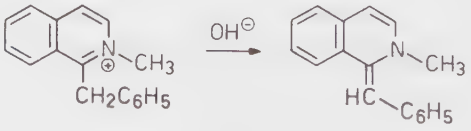
Tab. 3. Umsetzungen von 2-Methyl-1,2-dihydroisochinolin mit Carbonylverbindung nach DYKE et al. [70]



100 101

R	%	R	%
C_6H_5	38	CH_3CO-	27
4-$CH_3OC_6H_4$	39	C_6H_5-CH=CH-	33
3,4-$(CH_3O)_2C_6H_3$	20	2-Furfuryl	46
4-$NO_2C_6H_4$	39	3,4-Methylendioxyphenyl	20
2-$NO_2C_6H_4$	46	-CO_2H	71
C_6H_5CO-	62	2-Pyridyl	67

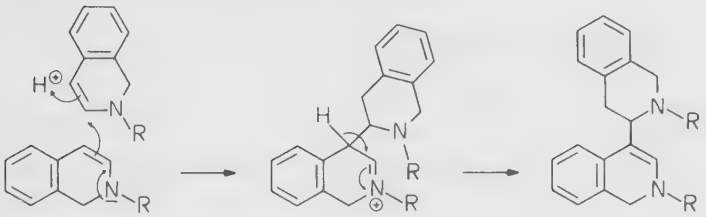
base 103 [71]. Eine analoge Stabilisierung unter Bildung des Enamin-ß-carbonester-Systems in 36 erfährt die Zwischenstufe 89 im letzten Schritt. Hier erfolgt die Deprotonierung jedoch bereits unter den sauren Reaktionsbedingungen; der Basenkatalyse bedarf es nicht.



102 103

Als weitere Reaktion von 1,2-Dihydroisochinolinen, die mit deren Enamin-Charakter erkärbar ist, wird die säure-katalysierte Dimerisierung von 104 von BROWN und DYKE [72] diskutiert. Protonierung des Enamins 104 führt zum Iminium-ion, dessen elektrophiler Angriff auf das Enamin-ß-C-Atom eines zweiten Moleküls 104 das Dimere 105 liefert. Es wird im folgenden gezeigt, daß

sich beim Maleinester-Addukt 35 eine Parallele findet.



104

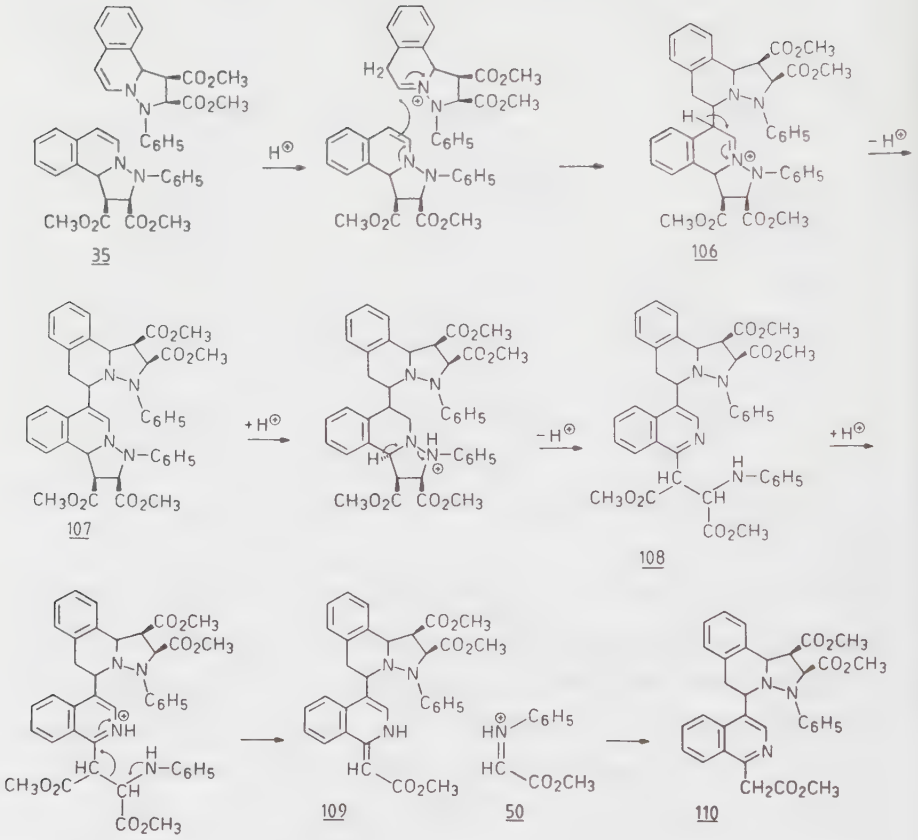
R = $CH_2CH_2C_6H_5$

105

4.5. Struktur und Bildungsweg des Nebenprodukts $C_{33}H_{31}N_3O_6$

Die Säurereaktion von 35 im Lösungsmittelgemisch Methanol/Methylenchlorid lieferte neben den Verbindungen 36, 45 und Anilin zu 6 - 23% ein weiteres Produkt, eine farblose hochschmelzende, kristalline Verbindung der Zusammensetzung $C_{33}H_{31}N_3O_6$ (Tab. 1, Abschn. 2.1). Die Summenformel errechnet sich aus Elementaranalyse und dem Molekülion m/e 565 im Massenspektrum. Vergleich mit der Summenformel von 35 zeigt, daß es sich formal um ein Addukt des Isochinolinessigesters 45 und der Ausgangsverbindung 35 handelt. Mit anderen Worten: 2 Moleküle 35 treten zu $C_{33}H_{31}N_3O_6$ + Glyoxylsäure-methylester-anil (50) zusammen.

Als entscheidenden Schritt schlage ich die säure-katalysierte Dimerisierung des 1,2-Dihydroisochinolin-Abkömmlings 35 vor. Protonierung am Enamin-ß-C-Atom von 35 ermöglicht den elektrophilen Angriff der 3-Stellung des Iminum-ions an ein weiteres Molekül 35.



Deprotonierung der Zwischenstufe 106 führt zum nicht isolierten Dimeren 107. Analog dem Übergang 35 → 57 ist das Erlangen der Isochinolin-Aromatizität Triebkraft der säurekatalysierten ß-Eliminierung, die das ringgeöffnete Zwischenprodukt 108 liefert. Die MANNICH-Base 108 enthält das gleiche Strukturelement des säurelabilen Anilino-bernsteinsäureesters wie 57. Die Verbindung 108 sollte daher unter den Reaktionsbedingungen eine Spaltung in den

Enamin-ß-carbonester 109 und das Iminium-ion des Glyoxylesteranils 50 erleiden. Isoliert wurde schließlich das Tautomere 110, das in der Tat formal ein 1:1-Addukt von 35 und 45 darstellt.

Steht die Struktur 110 mit den spektroskopischen Daten in Einklang? Im ^{1}H-NMR-Spektrum erscheint bei δ 3.65 das Singulett einer Methylester-Gruppe (Abb. 14, 15). Die Intensitäten der Signale bei δ 3.32 und 3.10 sprechen für die Absorption von 8 H. Den rechten Ast des diastereotopen 6-H erkennt man bei δ 3.10 mit der geminalen Kopplung J_{AB} = 16.5 Hz. Das Signal erfährt durch Kopplung mit 5-H weitere Aufspaltung mit $J_{5,6}$ = 4 Hz zum Doppeldublett. Der linke Teil des AB-Spektrums der 6-H verbirgt sich unter dem verbreiterten Singulett bei 3.32 gemeinsam mit der Absorption von 2 Methylester-Gruppen. Auffallend ist die geringe Signalhöhe bei vergrößerter Halbwertsbreite dieser Absorption. Eine bessere Auflösung zeigt das ^{1}H-NMR-Spektrum bei 90 MHz. Man beobachtet hier 2 Methylester-Singuletts gleicher Intensität bei δ 3.65 und 3.30 sowie ein verbreitertes Singulett geringerer Höhe bei 3.22. Die unterschiedliche Signalform ist möglicherweise auf gehinderte Rotation der cis-vicinalen C-1- und C-2-Methylester-Gruppen zurückzuführen.

Ein zweites AB-Spektrum diastereotoper Protonen mit J = 15 Hz ist ebenfalls nur teilweise sichtbar. Während sich der linke Ast unter dem Doppeldublett des 1-H bei δ 4.32 verbirgt, ist der rechte Teil bei 4.12 kenntlich. Es handelt sich um die Methylenprotonen der Essigester-Gruppe an C-1 des Isochinolins, die trotz der großen Entfernung (5 Bindungen) vom chiralen C-5 eine Verschiebungsdifferenz von 0.2 ppm aufweisen. Möglicherweise wird der Effekt

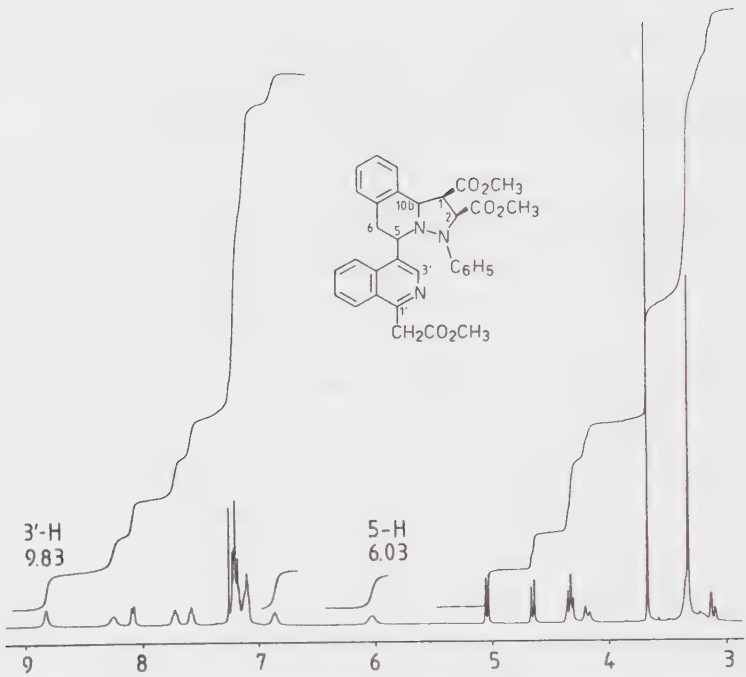


Abb. 14. ^{1}H-NMR-Spektrum von 110 in $CDCl_3$ bei 400 MHz mit TMS als internem Standard

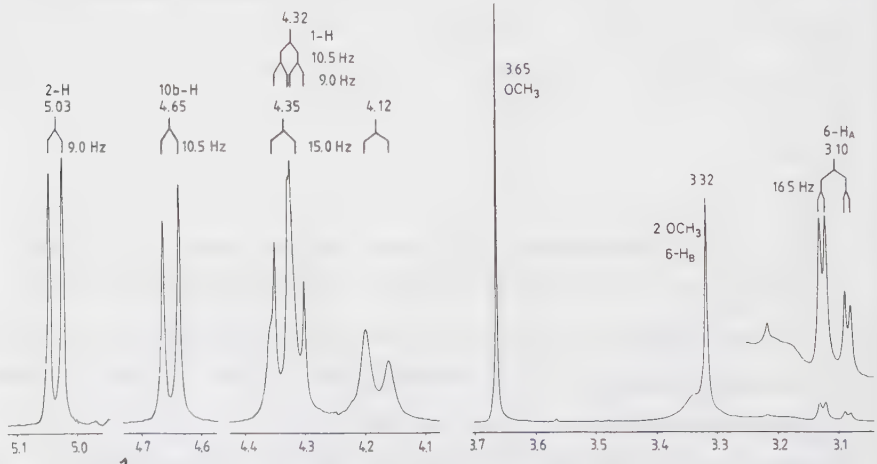
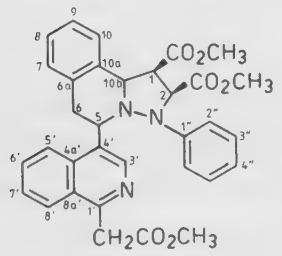


Abb. 15. ^{1}H-NMR-Spektrum von 110 (Dehnung) in $CDCl_3$ bei 400 MHz (Ausschnitte von Abb. 14)

durch die Homo-Dien-Konjugation mit dem Chiralitätszentrum über den aromatischen Heterocyclus verstärkt. Die Signalbreite rührt vermutlich von der Homo-Dien-Kopplung mit 5-H her. Analog dem Isochinolinessigester 45 lassen sich die beiden Methylen-H des 1'-ständigen Essigester-Restes leicht gegen Deuterium austauschen; bei Zugabe von D_2O verschwindet das AB-Spektrum.

Das Doppeldublett des 1-H mit $J_{1,2}$ = 9 Hz und $J_{1,10b}$ = 10.5 Hz bei δ 4.32 wurde bereits angesprochen. Die zugehörigen Dubletts finden sich bei δ 5.03 (2-H) und 4.65 (10b-H). Die breite Absorption bei δ 6.03 ordne ich dem 5-H zu. Die komplizierte Aufspaltung des Signals wird auf die vicinale Kopplung mit 6-H, die Allyl-Kopplung mit dem 3-H des Isochinolins, für dessen Absorption das verbreiterte Singulett bei 9.83 passen würde sowie die Homo-Dien-Kopplung mit den Methylenprotonen der Essigester-Gruppe zurückgeführt.



3 C=O	171.9 (s)	3 OCH_3	52.4 (q)
	171.8		52.1
	170.9		51.8

C-10a und	132.2 (s)	C-1'	152.5 (s)
C-8a'	131.2	C-4'	127.6
C-6a und	134.8	C-1''	151.9
C-4a'	134.4		

C-3'	140.8 (d)	C-8a und C-6'	128.9 (d)	C-10b	58.3 (d)
C-2"	115.2		129.4	C-1	65.3
C-3"	127.9	C-9 und C-7'	126.5	C-2	73.1
C-4"	120.9		126.9	C-5	54.2
		C-7 und C-5'	123.9		
		C-10 und C-8'	125.7	C-6	39.3 (t)
				CH_2-	42.1

Das ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) belegt die Struktur 110 gleichfalls; die obenstehende Aufstellung zeigt die Zuordnungen. Erwartungsgemäß finden sich sieben Singuletts im Bereich der aromatischen C-Atome, von denen sich die Signale bei 152.5 dem C-1 des Isochinolins und bei 151.9 dem C-1 der Anilino-Gruppe zuordnen lassen [40]. Das Singulett bei 127.6 ordne ich versuchsweise dem C-4 des Isochinolins zu; allerdings ist dieses Signal gegenüber dem unsubstituierten Aromaten um 6 ppm zu tiefem Feld verschoben. Auch die weiteren Zuordnungen der aromatischen Singuletts ermangeln der Eindeutigkeit.

Anstelle der erwarteten 12 aromatischen Dubletts beobachtet man im Bereich von 115 bis 140 ppm nur 10 Absorptionen, was möglicherweise auf Überlagerung zurückgeht. Eindeutig läßt sich das Dublett bei 140.8 dem C-3' des Isochinolins zuordnen. Erwartungsgemäß schließlich finden sich zwei aliphatische Tripletts, von denen ich dasjenige bei 42.1 dem Essigester-CH_2 und das bei 39.3 dem C-6 des Tetrahydroisochinolins zuordne.

Das UV-Spektrum von 110 (Abb. 16) zeigt wie das Spektrum des Isochinolinessigesters 45 eine starke Absorption im Bereich von 400 nm. Wenn man analog ein Enamin-ß-carbonester-Tautomerie-Gleichgewicht 109 $\rightleftharpoons$ 110 annimmt und mit der Extinktion von 56 bei 394 nm vergleicht, würde sich näherungsweise der Gehalt an 109 in Ethanol bei Raumtemperatur zu 2% errechnen. Auch die Lösung von 110 erscheint dem bloßen Auge kräftig gelb.

Die strukturelle Verwandtschaft von 110 mit 45 wirkt sich ebenfalls im Massenspektrum aus. Der Peak mit m/e 507 legt eine 45 $\rightarrow$ 56

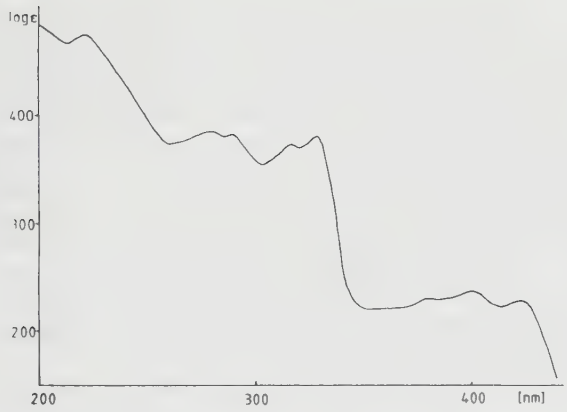


Abb. 16. UV-Spektrum von 110 in Ethanol

analoge Fragmentierung nahe. Die Signalintensität ist jedoch recht gering und der Peak nur bei höherer Empfindlichkeit zu beobachten. Größere Bedeutung hat die Abspaltung einer Methoxycarbonyl-Gruppe, die zu m/e 506 führt.

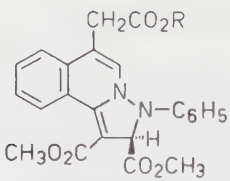
Der Befund, daß 110 nur bei Umsetzung von 35 im Solvensgemisch Methylenchlorid/Methanol mit Chlorwasserstoff in einer für die Isolierung ausreichenden Menge gebildet wird, nicht jedoch in trockenem Methylenchlorid mit Trifluoressigsäure, ist ungeklärt.

5. Umsetzungen des Maleinester-Addukts 35 und verwandter Addukte mit elektrophilen Reagentien

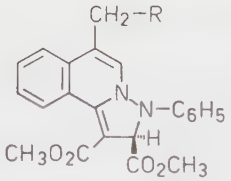
5.1. Glyoxylsäure-methylester und -butylester

Die von DYKE et al. [70] beschriebenen Kondensationen von 2-Methyl-1,2-dihydroisochinolin mit Elektrophilen (Kap. 4.4) sollten auch

für den komplexeren Abkömmling 35 gültig sein. Der für die Bildung des "gelben Körpers" 36 als Schlüsselschritt postulierte elektrophile Angriff des Glyoxylesteranils 50 auf die Enhydrazin-Gruppe sollte auch mit anderen Elektrophilen möglich sein. Das Elektrophil muß ausreichend reaktiv sein, um die Säurespaltung von 35 erfolgreich unterdrücken zu können. Hier läge eine überzeugende Stütze für die Richtigkeit der mechanistischen Vorstellungen. Es erscheint naheliegend, zunächst den reaktionsfreudigen Glyoxylsäure-methylester oder -butylester einzusetzen.



R = CH_3 36
R = C_4H_9 111



112 R = $C_6H_4NO_2$-p
113 R = C_6H_5

Die Umsetzung von 2.74 mmol 35 mit Glyoxysäure-methylester mit HCl in Methylenchlorid/Methanol lieferte 1.37 mmol 36, das sind 50%! Eine ähnlich gute Ausbeute an 36 wurde oben nur bei Zugabe der Zwischenstufe 57 erzielt (Kap. 4.2). Analog wurde das gelbe kristalline Reaktionsprodukt 111 mit Glyoxylsäure-butylester zu 63% erhalten. Das Fumarester-Addukt 20 lieferte mit Glyoxylsäure-butylester ebenfalls die Verbindung 111, allerdings mit der eher bescheidenen Ausbeute von 16%.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 111 zeigt im Bereich von δ 0.63-1.21 das Multiplett von 7 aliphatischen H. Es folgt bei 3.50 das leicht verbreiterte Singulett der CH_2-Gruppe (für 36 bei 3.53).

Erstaunlicherweise wurde mit den elektrophilen Carbonylverbindungen Chloral und Mesoxalsäure-diethylester kein analoges Reaktionsprodukt erhalten. In beiden Fällen gelang es nicht, ein Reaktionsprodukt zu isolieren. Gleichfalls erfolglos verliefen die Umsetzungen der Dimethylacetale von Glyoxylsäure-methylester und -butylester. So wurden bei Reaktion von 35 mit Dimethoxyessigsäure-butylester und Trifluoressigsäure "gelber Körper" 36 mit einer Ausbeute von 35% (auf 1 Mol 35 bezogen) isoliert, nicht jedoch das Butylester-Derivat 111. Desgleichen führte die Reaktion von 2.74 mmol 35 mit Dimethoxyessigsäure-methylester und Trifluoressigsäure zu 0.92 mmol 36, das sind 67%, bezogen auf 2 35 → 36, ohne Beteiligung des Acetals.

5.2. 4-Nitrobenzaldehyd und N-Benzyliden-methylamin

Benzaldehyd erwies sich als zu wenig reaktiv für analoge Umsetzungen [67,70]. Weder Benzaldehyd, noch 4-Chlorbenzaldehyd vermochten 35 in der 6-Stellung anzugreifen. 4-Nitrobenzaldehyd zeigte hingegen ausreichende Reaktivität und erbrachte die tiefgelbe kristalline 4-Nitrobenzyl-Verbindung 112 zu 47%. Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) zeigt die Singuletts der Methylenprotonen und des tertiären 2-H bei δ 4.00 und 5.08. Das IR-Spektrum (KBr) belegt mit den Banden der symmetrischen und asymmetrischen Streckschwingungen der Nitro-Gruppe bei 1525 und 1346 cm^{-1} ebenso wie die Elementaranalyse das Auftreten des Nitrophenyl-Rests.

Im Falle des Fumarester-Addukts 20 dominierte die Hydrazoumlagerung als intramolekulare Konkurrenzreaktion. Umsetzungen von 20

mit 4-Chlorbenzaldehyd und 4-Nitrobenzaldehyd lieferten das pentacyclische Isomere 24 mit 86% bzw. 87% Ausbeute.

Als hinreichend reaktiv für die Umsetzung mit 35 erwies sich Benzyliden-methylamin. In Methylenchlorid mit Trifluoressigsäure wurde das 6-Benzyl-Derivat 113 in 26% Ausbeute isoliert. Die gegenüber der Carbonylverbindung erhöhte Elektrophilie des Imins, bzw. des Iminium-ions, ermöglichte so die Darstellung der mit Benzaldehyd nicht erhältlichen Verbindung 113.

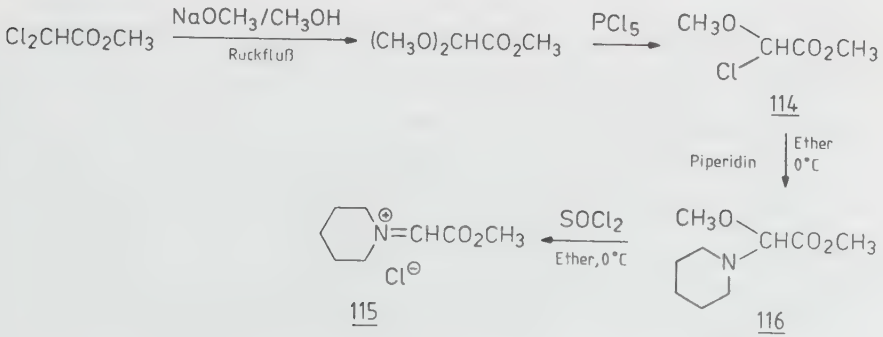
Die ^{1}H-NMR-Spektren ($CDCl_3$) von 112 und 113 sind ausserordentlich ähnlich; die Benzylprotonen absorbieren bei δ 3.98 und das tertiäre aliphatische H bei 5.08.

5.3. Iminium-Salze des Glyoxylesters

Die Umsetzungen des Maleinester-Addukts 35 mit Carbonylverbindungen unterstreichen die Analogie zu DYKEs Arbeiten mit 1,2-Dihydroisochinolinen [70]. Einen wichtigen Beleg für den Bildungsweg des "gelben Körpers" 36 bietet die Umsetzung von 35 mit synthetischem Glyoxylesteranil 50. Die Instabilität des reaktiven 50 wurde bereits in Abschnitt 3.5 erwähnt. Es wurde daher eine nach ONGANIA und MÜHLBACHER [48] dargestellte benzolische Lösung des weniger empfindlichen Glyoxylsäure-butylester-anils (65) mit 35 in Methylenchlorid und Trifluoressigsäure umgesetzt. Nach 2-stündiger Reaktion bei Raumtemperatur wurden 75% des gelben Butylesters 111 isoliert.

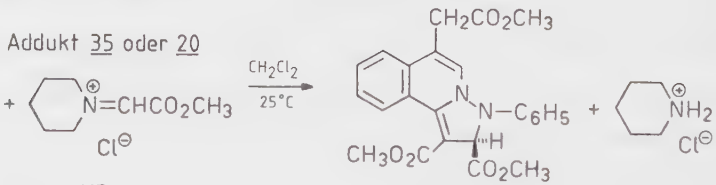
Die Bedeutung der Säurekatalyse zur Erhöhung der Elektrophilie des Anils 65 wird durch die erfolglose Umsetzung ohne Säure unterstrichen. Nach 2 Tagen bei Raumtemperatur war 111 nicht nachweisbar; man isolierte 35% der Ausgangsverbindung 35 zurück.

Bei Zugabe von Methyliodid zur Lösung von 65 und 35 in Benzol/Methylenchlorid ohne Säure wurde nach einem Tag bei Raumtemperatur die gelbe kristalline Verbindung 111 zu 49% isoliert. Es lag nahe, eine N-Alkylierung des Anils 65 zum Iminium-ion und dessen elektrophilen Angriff zu vermuten. Das ^{1}H-NMR-Experiment lehrte, daß 65 in säurefreiem Benzol bei Raumtemperatur nach 2 Tagen unverändert war. Nach Zugabe von Methyliodid wurden Veränderungen beobachtet, die nicht auf eine einheitliche Verbindung schließen liessen. Eine Zuordnung zu möglicherweise gebildetem Iminiumsalz konnte nicht getroffen werden. Die chemische Verschiebung des Methyl-Singuletts des Methyliodids erlitt keine Veränderung. Ein analoges Ergebnis lieferte die Umsetzung von 65 mit Benzylbromid im NMR-Probenrohr. Die Signale des komplexen Reaktionsgemisches waren nicht zuzuordnen; die Identifizierung des entsprechenden Iminiumsalzes gelang nicht.



In einer Studie über α-Halogenether berichteten GROSS und FREIBERG über Derivate der Glyoxylsäure [73] und Aminoalkylierungen mit N-funktionellen Glyoxylsäure-Derivaten [74]; die Synthese des Iminium-chlorids 115 wurde auf dem oben skizzierten Weg [73,74,75] erzielt.

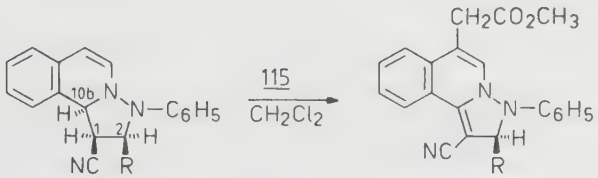
Das luft- und feuchtigkeitsempfindliche Piperidinium-chlorid 115 sollte ohne Säurezusatz mit Maleinester-Addukt 35 und Fumarester-Addukt 20 elektrophil reagieren und zum "gelben Körper" 36 führen; die säure-katalysierten Reaktionen der Addukte selbst, nämlich die Bildung des "gelben Körpers" und die Hydrazoumlagerung, können jetzt nicht mehr in Konkurrenz treten. Tatsächlich wurde bei Reaktion von 115 mit 35 in trockenem Methylenchlorid das gelbe 36 mit 76% Ausbeute isoliert. Im Falle des Fumarester-Addukts 20 gewann man 36 zu 46%.



115 36

Die Reaktionen von 20 mit der als Zwischenstufe auftretenden MANNICH-Base 57 (Kap. 4.2), mit Glyoxylsäure-butylester (Kap. 5.1) und schließlich mit dem Iminium-chlorid 115 lehren, daß der elektrophile Angriff an C-6 des Cycloaddukts nicht auf das Maleinester-Addukt 35 beschränkt ist. Mit dem Glyoxylester-Derivat 115 sollte es möglich sein, diese Reaktion unter neutralen Bedingungen auf andere Addukte des Isochinolinium-N-phenylimids zu übertragen. Das Addukt des cis-ß-Cyanacrylsäure-methylesters 117 [9] ist 35

strukturell ähnlich und lieferte mit 115 die gelbe kristalline Verbindung 119 zu 24%. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 119 zeigt die Singuletts der Methylester-Gruppen bei δ 3.58 und 3.76. Das Singulett der CH_2-Gruppe erscheint bei δ 3.45, das tertiäre aliphatische Proton bei 4.80.

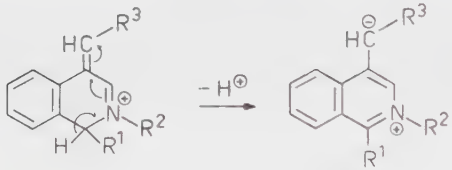


Die Reaktion des Acrylnitril-Addukts 118 [9] mit 115 belegt, daß der Substituent an C-2 des Cycloaddukts keine Rolle spielt. Man erhielt 44% der leuchtend gelben Verbindung 120. Das CH_2-Singulett der Essigester-Gruppe erscheint im ^{1}H-NMR-Spektrum bei δ 3.47. Die CH_2-Gruppe des 3-Pyrazolin-Rings absorbiert als Singulett bei 4.62.

5.4. Erfolglose Umsetzungen mit Iminium-Salzen

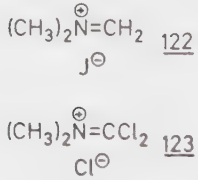
Unter den von DYKE et al. [70] bearbeiteten säure-katalysierten Additionen von Aldehyden an 2-Methyl-1,2-dihydro-isochinolin (Tab. 3, Kap. 4.4) fehlen einfache, nichtkonjugierte Aldehyde. Auch im Falle der Acylierung [76] und Alkylierung [77] von 1,2-Dihydroisochinolinen spricht die Auswahl der Elektrophile gegen eine allgemeine Anwendbarkeit der Reaktion. Die Beschränkungen gründen sich vermutlich auf zwei Faktoren, mangelnde Elektrophilie für den Primärangriff am Enamin und die Unfähigkeit, die negative

Ladung der zwitterionischen Zwischenstufe 121 zu stabilisieren.



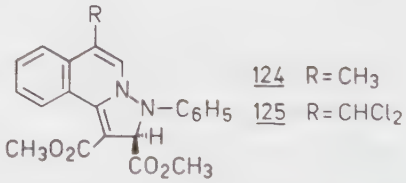
121

Der Reaktivitätsunterschied, den ich oben bei Umsetzungen von Benzaldehyd und Benzyliden-methylamin mit dem Enhydrazin 35 beobachtete, ist wohl auf die höhere Elektrophilie des Iminium-ions zurückzuführen; die Stabilisierung der reaktiven Zwischenstufe vom Typ 121 durch Phenyl ist in beiden Fällen gleich. Daß die Stabilisierung der Zwischenstufe 121 eine nicht unbedeutende Rolle spielt, zeigt die erfolglose Umsetzung von 35 mit Methylen-dimethyliminium-iodid 122, dem sogenannten ESCHENMOSER-Salz [78]. Im tiefroten Gemisch war weder Ausgangsmaterial 35 noch das methylierte Reaktionsprodukt 124 nachweisbar.



122

123



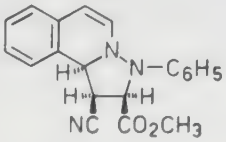
124 R = CH_3
125 R = $CHCl_2$

Auch bei der Reaktion von 35 mit dem Iminium-salz 123 [79] war 125 aus dem schwarzen Teer nicht isolierbar.

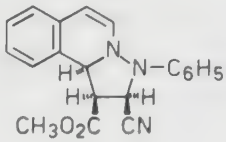
6. Weitere Reaktionen von Addukten des Isochinolinium-N-phenylimids

6.1. 3-Cyanacrylsäure-methylester-Addukt

Vom cis-ß-Cyanacrylsäure-methylester leiten sich 4 mögliche Addukte ab, je ein Diastereomerenpaar zweier regioisomerer Addukte. TEMME [9] fand die beiden Verbindungen 117 und 126 im Verhältnis 77:23. Die Unterscheidung zwischen 117 und 126 und die Zuordnung der cis-Konfiguration von 10b-H und 1-H wurden aufgrund der ^{1}H-NMR-spektroskopischen Daten getroffen.



117

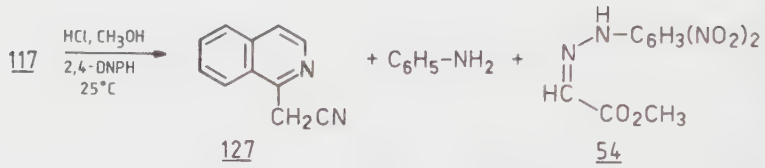


126

Die strukturelle Ähnlichkeit dieser Addukte mit 35 wirft die Frage nach ihrem Verhalten gegenüber Säure auf. TEMME berichtet, daß die Lösung von 117 nach Aufbewahren bei Raumtemperatur Gelbfärbung zeigt. Gezielte Untersuchungen der Säurereaktion von 117 verliefen jedoch ergebnislos, TEMME isolierte weder ein Produkt vom Typ des "gelben Körpers", noch das Resultat der Hydrazoumlagerung.

Eigene Versuche mit 117 in Methylenchlorid und Trifluoressigsäure führten zu einem tiefgrünen Öl, aus dem 14% Anilin und 11% Isochinolinessigsäurenitril (127) destilliert wurden. Bessere Ausbeuten wurden bei der Behandlung von 117 mit methanolischer Salzsäure in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin erhalten. Das Hydrazon 54 des Glyoxylsäure-methylesters wurde mit einer Ausbeute von 47% gewonnen, Anilin isolierte man zu 57% und das Nitril 127

zu 54%. Die Analogie zum Maleinester-Addukt 35 ist so eng, daß es keiner erneuten Formulierung der gleichartigen Säurereaktion bedarf.



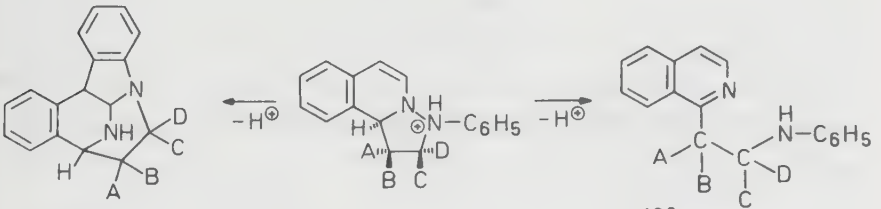
127 54

Es gelang nicht, 117 unter milder Säurekatalyse analog 35 → 57 zu isomerisieren. Ebensowenig vermochte ich die dem "gelben Körper" verwandte Cyan-Verbindung zu isolieren. Dies unterstreicht, daß es zur Bildung von 36 einer feinen Abstimmung der Geschwindigkeiten aller Teilschritte bedarf.

6.2. Zur Konkurrenz von [3,3]-sigmatroper Umlagerung und ß-Eliminierung

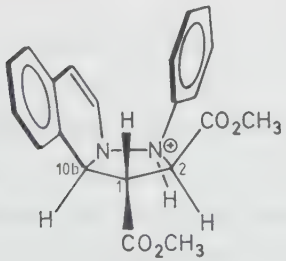
Angesichts der unterschiedlichen Säurereaktionen der Cycloaddukte des Isochinolin-N-phenylimids, nämlich [3,3]-sigmatrope Umlagerung oder ß-Eliminierung zum aromatischen Isochinolin-Derivat, bereitet es Schwierigkeiten, eine Systematik zu erkennen oder eine Voraussage auf der Grundlage des Substitutionsmusters zu treffen. Es sei daran erinnert, daß einige dieser Addukte bereits in neutraler Lösung Hydrazoumlagerung erleiden [9]; Säurezugabe beschleunigt aber kräftig. Beide Reaktionen finden ihre Begründung in der Labilität des 1,2-Dihydroisochinolin-Systems; beide beginnen mit einer Protonierung des Anilin-Stickstoffs.

Die von TEMME [9] vorgetragenen sterischen Argumente für die Hydrazoumlagerung einiger Cycloaddukte erscheinen glaubhaft. Welche Faktoren jedoch bestimmen den Verlauf der säure-katalysierten Reaktionen? Die Experimente lehren, daß die Entscheidung immer vollständig zu Gunsten einer Reaktion getroffen wird. In keinem der untersuchten Beispiele wurden beide möglichen Reaktionsprodukte 128 und 129, bzw. deren Folgeprodukte gefunden.

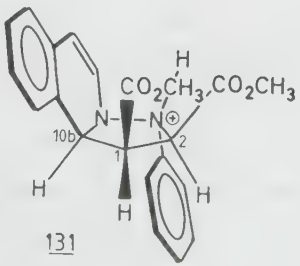


128 129

Aufschlußreich erscheint der Vergleich von Fumarester-Addukt 20 und Maleinester-Addukt 35, die in Lösung stabil sind und sich nur in der Konfiguration an C-1 unterscheiden. Es liegt nahe, für die unterschiedliche Reaktivität sterische Faktoren geltend zu machen. Nur die Protonierung des Anilin-Stickstoffs "von unten" überführt 20 in die Ammonium-Konfiguration 130, die allein zur [3,3]-sigmatropen Umlagerung befähigt ist. Die cis-vicinale Anordnung der



130



131

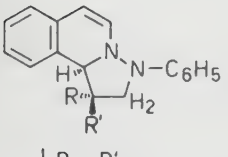
Methylester-Gruppen von 35 - die 1-ständige übt einen Stützeffekt (buttressing effect) aus - scheint die erforderliche "Sandwich-Konfiguration" von 1,2-Dihydroisochinolin und Phenylgruppe zu stören, womit die Bildung des sterisch weniger gehinderten Ammoniumions bevorzugt ist. Aus beiden Konfigurationen kann die ß-Eliminierung zum aromatischen Isochinolin-Derivat erfolgen. Der Phenylrest vermag sich jeweils so einzustellen, daß schon der Übergangszustand von der Anilin-Mesomerie profitiert. Beim isomeren Maleinester-Addukt 29 ist die Konfiguration, die die [3,3]-sigmatrope Umlagerung ermöglicht, sogar leichter erreichbar. Es bedarf nicht mehr der Säurekatalyse, die Reaktion findet bereits in neutraler Lösung statt.

Die Säurereaktion des Cyanacrylester-Addukts 117 stellt diese Schlußfolgerung wieder in Frage. Der "Stützeffekt" der 1-ständigen Nitrilgruppe ist viel geringer als der der Esterfunktion. Dennoch erscheint auch hier die Hydrazoumlagerung verhindert.

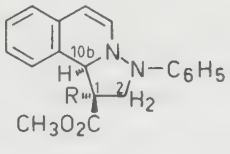
6.3. Acrylsäure-methylester- und Methacrylsäure-methylester-Addukt

Befunde von TEMME [9] und eigene ergänzende Untersuchungen stützen die Argumentation. So überrascht es nicht, daß die isomeren Cycloaddukte 132 und 133 des Isochinolinium-N-phenylimids und Acrylnitril unter Einwirkung von Säure Hydrazoumlagerung eingehen [9]. Mehr Aufschluß geben die Säurereaktionen der bekannten Addukte 134 und 135 [9]. Beide tragen die sterisch anspruchsvolleren Methylester-Gruppen an C-1 und zeigen cis-Beziehung von 10b-H und

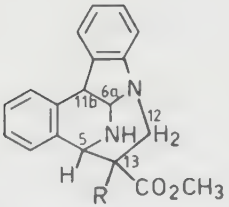
1-H. In beiden Fällen wurde mit methanolischem Chlorwasserstoff Hydrazoumlagerung erzielt.



	R	R'
132	H	CN
133	CN	H



134 R=H
135 R=CH_3



136 (50 %)
137 (70 %)

Mit Hilfe der bekannten ^{1}H-NMR-Daten der Hydrazoumlagerungs-Produkte [9] kann die Zuordnung der Signale von 137 ($CDCl_3$) unschwer getroffen werden. Die Dubletts des 6a-H und des 11b-H absorbieren bei δ 5.03 und 4.00 mit $J_{6a,11b}$ = 6.3 Hz; das Singulett des 5-H erscheint bei 4.10. Das AB-Spektrum der diastereotopen 12-H erkennt man bei 3.19 und 3.16 mit J_{gem} = 12.5 Hz. Die Singuletts der Methoxy-und der Methyl-Gruppe erscheinen bei 3.09 und 1.58.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) des Acrylester-Produkts 136 ist weniger leicht zu deuten. Analog 137 lassen sich die Dubletts mit $J_{6a,11b}$ = 6.0 Hz bei δ 4.02 dem 11b-H und bei 4.87 dem 6a-H zuordnen; das 5-H absorbiert als Dublett mit $J_{5,13}$ = 3.5 Hz bei 4.65. Durch Überlagerung des Methylester-Singuletts bei 3.53 mit einem der diastereotopen 12-H und der Absorption von 13-H sind die chemischen Verschiebungen dieser Protonen nicht meßbar. H,D-Austausch des NH bei 2.57 nach Zugabe eines Tropfens D_2O macht das Dublett eines der beiden diastereotopen 12-H bei 2.60 mit J = 11 Hz sichtbar. Der relativ große Unterschied in der chemischen Verschiebung

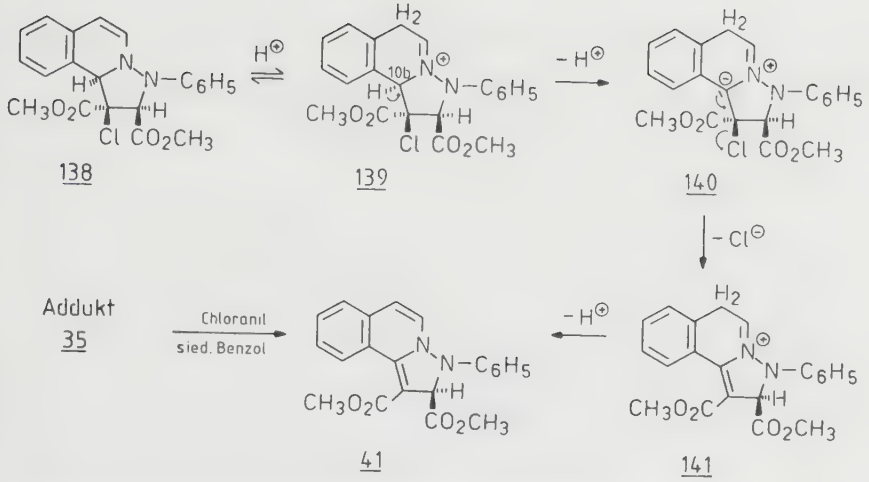
der beiden diastereotopen 12-H ist auffallend. Bei einer Differenz von ca. 0.8 ppm wird für die beiden Protonen ein AX-Teilspektrum registriert.

Belegen die Verbindungen 136 und 137 die Bedeutung des Substituenten an C-2 für die Folgereaktionen? Die Hydrazoumlagerung des Fumarester-Addukts 20, des Acrylester-Addukts 134 und des Methacrylester-Addukts 135 legen die Annahme nahe, daß bei unsubstituierter 2-Stellung stets die für die [3,3]-sigmatrope Umlagerung notwendige "Sandwich-Konfiguration" gemäß 130 erreicht werden kann.

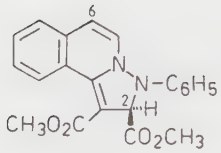
6.4. Chlorfumarsäure-dimethylester-Addukt und Dehydrierung des Maleinsäure-dimethylester-Addukts

Nach Untersuchungen von LINDNER [13] war das Chlorfumarester-Addukt 138 stabil gegenüber methanolischer Pikrinsäure, während die Einwirkung von Ameisensäure und Essigsäureanhydrid zu Zersetzung führte. Bei der Behandlung von 138 mit methanolischem Chlorwasserstoff beobachtete ich das Auftreten einer intensiven Gelbfärbung bei der ammoniakalischen Aufarbeitung. Mit einer Ausbeute von 58% wurden die leuchtendgelben Kristalle von 41 isoliert, von dem schon GEISENBERGER [23] ein wenig bei der Säurereaktion von 35 erhalten hatte.

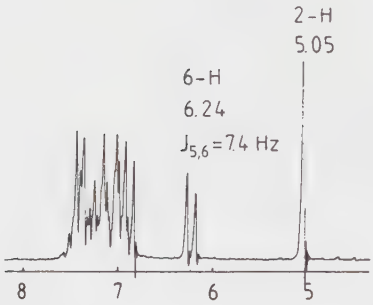
Ausgehend von dem protonierten Enhydrazin 139 ist die Bildung von 41 aus dem Chlorfumarester-Addukt 138 verständlich. Ablösung des 10b-H als Proton führt zum Azomethin-ylid 140. Verlust des Chloridions liefert 141, das bei Neutralisation das 3-Pyrazolin 41 gibt.

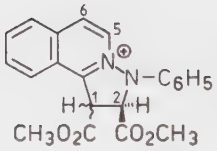


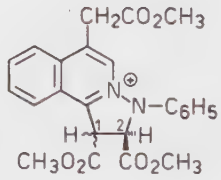
Der Vergleich des letzten Schritts der Reaktionsfolge 138 ⟶ 41, nämlich die Deprotonierung des Iminium-ions 41 an der 6-CH_2-Gruppe, mit der Freisetzung des Enamin-ß-carbonesters 36 durch Deprotonierung von 90, wirft die Frage nach den relativen Basizitäten der Enhydrazin-Positionen 6 und 1 in 36 und 41 auf. Entfärbung der Lösungen von 36 und 41 bei Zugabe von Säure zeigt die Zerstörung des chromophoren Systems durch Protonierung eines der beiden basischen Zentren an. Die Ähnlichkeit der ^{1}H-NMR-Spektren von 41 und 36 in Trifluoressigsäure (Abb. 17) läßt auf analoge Iminum-ionen schliessen. Beide Spektren zeigen die Absorptionen von zwei Verbindungen. Nur die Protonierung des Enhydrazin-C-1 läßt zwei diastereomere Iminium-ionen erwarten. Das protonierte Enhydrazin 41-H^+ zeigt 2 AB-Systeme bei δ 5.40 und 5.88 sowie bei δ 5.60 und 6.05 im Verhältnis 2:1. Die chemischen Verschiebungen würden zu den tertiären aliphatischen 1-H mit δ 5.40 bzw. 5.60 und 2-H mit δ 5.88 bzw. 6.05 passen.

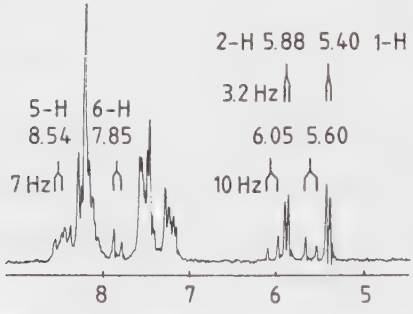


41









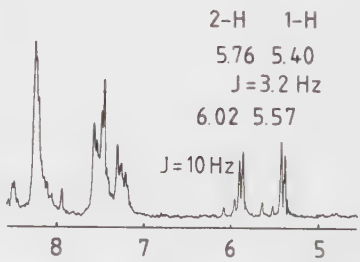


Abb. 17. ^{1}H-NMR-Spektren von 41 in $CDCl_3$ und 41 und 36 in CF_3CO_2H bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

Die Kopplungskonstanten sind mit 3.2 Hz (Hauptprodukt) und 10 Hz reichlich verschieden. Dem Pyrazolium-Ring in den protonierten Spezies kommt wohl eine ähnliche Struktur zu wie demjenigen von

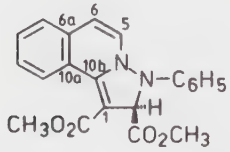
1,3-Diphenyl-2-pyrazolin-4,5-dicarbonestern [80]; dort fand man $J_{4,5}$ = 13.3 Hz für das cis- und 4.7 für das trans-Isomere. In gleicher Weise spreche ich das Hauptprodukt als trans-Dicarbonsäureester an.

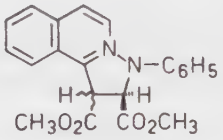
Das gleiche Bild bietet sich im Falle des "gelben Körpers" 36. Das Diastereomerenverhältnis der protonierten Enhydrazine beträgt hier 3:1. Auch dieses Spektrum zeigt für das Hauptprodukt mit dem AB-System bei δ 5.40 und 5.76 mit $J_{1,2}$ = 3,2 Hz die kleinere Kopplungskonstante gegenüber den Absorptionen des Diastereomeren bei δ 6.02 und 5.57 mit $J_{1,2}$ = 10 Hz.

Die 1-Protonierung der Enhydrazine 36 und 41 profitiert von der Aromatizität des Isochinolinium-ions. Als deren Folge erleidet das Dublett des 6-H von 41-H^+ eine kräftige Tieffeldverschiebung. Das Dublett des Mindermengen-Diastereomeren 41-H^+ findet sich bei δ 7.85 mit J = 7 Hz. Dem 5-H dieses Ions ordne ich versuchsweise das Dublett bei 8.45 mit J = 7 Hz zu. Die Dubletts für 5-H und 6-H des Hauptprodukts sind unter den benachbarten größeren Signalen verborgen. Die Integrale der Multipletts der aromatischen Protonen zeigen 10 H im Falle von 36 und 11 H bei 41 an.

Der Vergleich der ^{13}C-NMR-Spektren von 41 ($CDCl_3$) und 41-H^+ ($CDCl_3$, 10 Äquiv. CF_3CO_2H) bestätigt diese Interpretation. Die Zuordnung der Signale ist unten aufgeführt. Erwähnenswert ist die Tieffeldverschiebung einer Carbonyl-Absorption; in 41-H^+ liegt nicht mehr das 1-ständige N-konjugierte Carbonester-System vor. Die kräftige Tieffeldverschiebung des Dubletts von C-5 (138.2, isochron mit C-6a) belegt ebenfalls den Isochinolinium-Charakter

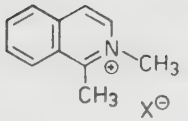
des Iminium-ions. Der Absorption des C-5 von 41 wird versuchsweise das Dublett bei 131.9 zugeordnet. Aufgrund der geringen Signalintensität ist nur ein Teil der Absorptionen des Mindermengen-Diastereomeren erkennbar.

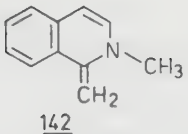




		Haupt-	Neben-
		produkt	
C-1	85.8 (s)	52.8 (d)	51.9 (d)
C-2	75.5 (d)	72.0 (d)	72.1 (d)
1-C=O	164.3 (s)	168.8 (s)	168.3 (s)
2-C=O	171.0 (s)	170.9 (s)	169.2 (s)
		(vertauschbar)	
C-10a	123.4 (s)	126.2 (s)	
C-10b	151.3 (s)	146.8 (s)	144.0 (s)
C-1′	147.4 (s)	146.5 (s)	143.4 (s)
		(vertauschbar)	
C-6a	135.1 (s)	138.2 (s)	
C-6	106.8 (d)	nicht sicher	
C-5	131.9 (d)	138.2 (d)	

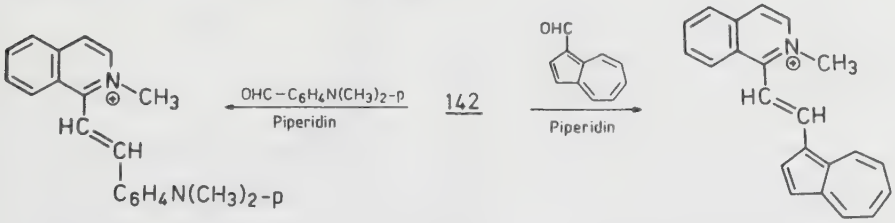
Eine direkte Analogie zu Protonierungen verwandter Enhydrazine fand sich in der Literatur nicht. Als vergleichbares, wenn auch viel einfacheres Modell der protonierten Basen 36-H^+ und 41-H^+ können 1,2-Dimethyl-isochinolinium-salze betrachtet werden. KAWASOE et al. [81] fanden unter neutralen Bedingungen raschen H,D-Austausch der 1-Methyl-Gruppe, der über das Enamin 142 erfolgen kann.





142

Das durch Deprotonierung der 1-Methyl-Gruppe mit Piperidin erzeugte Enamin 142 reagiert mit Elektrophilen am 1-Substituenten unter Bildung der Isochinolinium-salze. Als Beispiel seien die Reaktionen mit p-Dimethylamino-benzaldehyd [82] und 1-Formyl-azulen [83] genannt. Im gleichen Zusammenhang sei an die Synthese der Zwischenstufe 57 aus Isochinolinessigester (45) und Glyoxyl-esteranil (50) (Kap. 3.5) erinnert.

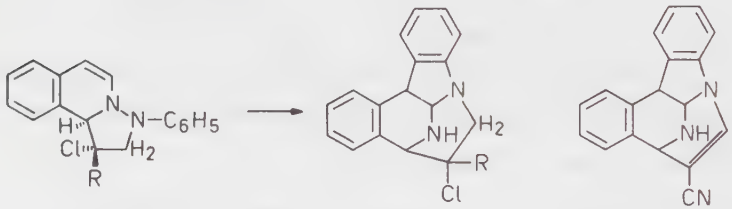


Einen unabhängigen Weg zu 41 eröffnete die Dehydrierung des Maleinester-Addukts 35 mit Chloranil in siedendem Benzol; zu 67% wurde die Dehydro-Verbindung gefaßt.

6.5. 2-Chloracrylsäure-methylester-Addukt

Darf die HCl-Abspaltung aus 138 in Zusammenhang mit der Säure-reaktion des Maleinester-Addukts 35 und des 3-Cyanacrylester-Addukts 117 gesehen werden? Die cis-vicinale Anordnung von Chlor und Methylester-Gruppe an C-1 und C-2 legt nahe, auch in diesem Fall für das Ausbleiben der Hydrazoumlagerung sterische Gründe

geltend zu machen. Die Hydrazoumlagerung des 2-Chloracrylnitril-Addukts 143 [9] mit unsubstituierter 2-Stellung lehrt, daß die [3,3]-sigmatrope Umlagerung vor der Chlorwasserstoff-Eliminierung bevorzugt ist. TEMME [9] gelang die HCl-Abspaltung aus 145 mit 1,5-Diazabicyclo-[5.4.0]undecen (DBU) in siedendem Benzol, wobei er 36% 147 erhielt.



143 R = CN 145
144 R = CO_2CH_3 146
147

Dieser Befund wird durch die Säurereaktion des Chloracrylester-Addukts 144 erhärtet. Bei Behandlung mit methanolischem Chlorwasserstoff erhielt ich das Isomere 146 als farblose kristalline Verbindung mit 83% Ausbeute.

Mittels ^{1}H-NMR-Analyse der umgelagerten Cycloaddukte unterschied TEMME [9] zwischen Wannen- und Sessel-Konformation des in das starre Ringsystem eingebetteten, 2 N enthaltenden 6-gliedrigen Ringes. Aufschlußreich ist die Bandenbreite einzelner Absorptionen, das ist die Summe aller Fernkopplungen eines Protons und die Kenntnis der relativen Größenordnung von axialen und äquatorialen H [84]. Ein Vergleich lehrt, daß in der Regel die Bandenbreite des Signals eines äquatorialen Protons kleiner ist als die eines axialen.

Den Argumenten von TEMME [9] folgend, steht die Sesselkonformation von 146 mit den ^{1}H-NMR-Daten in Einklang (Abb. 18). Der große

Unterschied der diastereotopen 12-H wird durch den abschirmenden Einfluß der Benzoreste auf 12-H_B verständlich, der die Absorption zu hohem Feld verschiebt: Dublett bei δ 3.07 mit $J_{12A,12B}$ = 13.5 Hz. Das Dublett des 12-H_A bei 3.72 erfährt eine zusätzliche Aufspaltung von 1.5 Hz, möglicherweise durch Wechselwirkung mit 6a-H. 6a-H gibt Anlaß zu einem stark verbreiterten Dublett mit $J_{6a,11b}$ = 5.8 Hz bei 4.92; ^{4}J-Kopplungen mit 12-H_A und 5-H sind möglich [85,34]. Der Nachweis durch Doppelresonanz und eine ausführliche Diskussion findet sich bei TEMME[9]. Die starke Verbreiterung des Singuletts von 5-H bei 4.53 mag als Folge der ^{4}J-Kopplung mit 6a-H gelten. Das Dublett des 11b-H erkennt man bei 4.03.

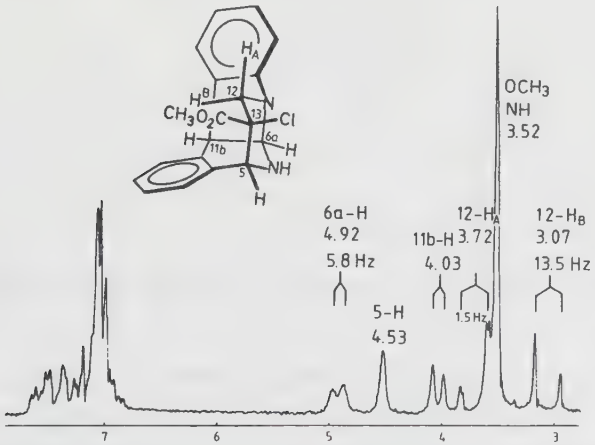
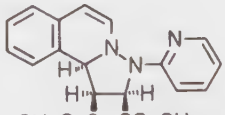


Abb. 18. ^{1}H-NMR-Spektrum von 146 in $CDCl_3$ bei 60 MHz mit TMS als internem Standard

Die Absorption des NH verbirgt sich unter dem Singulett der Methylester-Gruppe bei 3.52. Zugabe von D_2O bewirkt die Abnahme der relativen Intensität dieses Signals um 1 Proton. Das IR-Spektrum von 146 zeigt die Bande der NH-Streckschwingung bei 3340 cm^{-1}.

6.6. Maleinester-Addukt des Isochinolinium-N-pyridylimids

Das Addukt 148 [9] erwies sich stabil in Gegenwart von Säure; unter den Bedingungen der Bildung des "gelben Körpers" 36 wurde keine Reaktion beobachtet. Die Einführung eines weiteren basischen Zentrums - es sind jetzt insgesamt 4 im Molekül enthalten - scheint sowohl die Hydrazoumlagerung als auch die Rearomatisierung durch ß-Eliminierung zu verhindern. Vermutlich ist der Pyridin-Stickstoff das basischste Zentrum; die Bildung eines Dikations bei Zweitprotonierung ist erschwert.



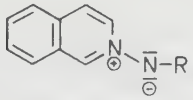
148

6.7. Reaktionen der Addukte anderer Isochinolinium-N-imide

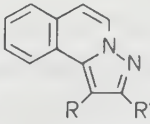
Hydrazoumlagerung und ß-Eliminierung bedürfen des N-Aryls der Cycloaddukte. Es sei nachfolgend kurz die Reaktivität der Cycloaddukte von Azomethin-iminen der Isochinolin-Reihe beleuchtet, die keinen Arylrest am Stickstoff tragen.

KRISCHKE [86] und BEHRENS [87] fanden bei den Cycloadditionen des N-Imids 149 mit acetylenischen und elektronenarmen Olefinen die durch Rearomatisierung der Primäraddukte entstandenen Pyrazolo-Derivate 151. Die Dehydrierungen profitieren nicht nur von der

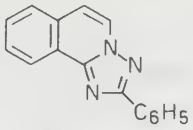
Bildung des aromatischen Pyrazols, sondern auch von dem zusätzlichen Mesomerie-Gewinn des annellierten Isochinolin-Rings.



149 R = H
150 R = CH_3



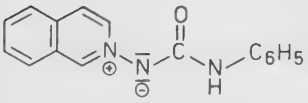
151



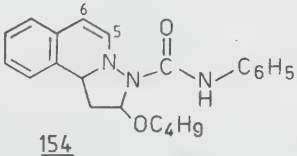
152

Die hohe Triebkraft dieser Aromatisierung dokumentiert sich in der Reaktion des N-Methylimids 150 mit Thiobenzamid in siedendem Benzol. Unter Schwefelwasserstoff-Entwicklung und formalem Verlust von Methan wurden 46% des Triazols 152 gebildet [87].

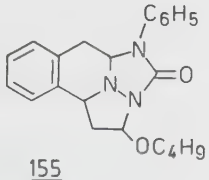
Das Addukt 154 des (Phenylcarbamoyl)imids 153 mit Butylvinylether erfährt eine Cyclisierung zum Tetrahydroisochinolin-Derivat 155. Die Beobachtung der Isomerisierung 154 ⟶ 155 auf Kieselgel macht eine milde Säurekatalyse wahrscheinlich; es ist bekannt, daß Kieselgel als schwache Säure wirksam ist [88]. Vermutlich ist das Iminium-ion, das aus 154 durch 6-Protonierung hervorgeht, für die Bildung des Aminals 155 verantwortlich.



153



154

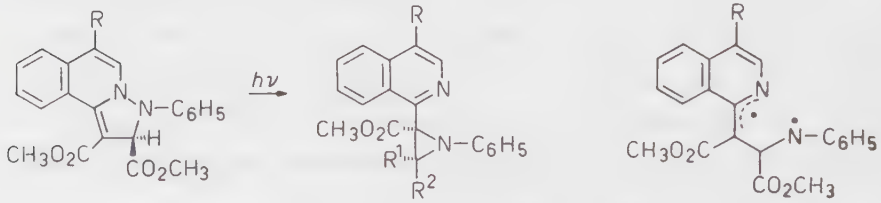


155

7. Reaktionen des "gelben Körpers" und des Dehydromaleinester-Addukts

7.1. Photochemische Umlagerung

Lösungen der leuchtendgelben Verbindungen 36 und 41 in Benzol verloren schon in wenigen Tagen deutlich an Farbe. Im Falle des Dehydro-maleinester-Addukts 41 isolierte man aus Methanol zu 50% ein farbloses kristallines Isomeres mit Schmelzpunkt 136-137°C. Es handelt sich um 156, das man sich durch photochemisch induzierte Reversion der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung [89] entstanden denken kann. Homolyse der schwachen N,N-Bindung liefert das Biradikal 159, das thermisch sowohl den 5-gliedrigen Ring zurück zu 41 als auch den 3-gliedrigen unter Bildung des Aziridins 156 zu schließen vermag. Analoges gilt für den Übergang von 36 zu 158.



41 R = H

36 R = $CH_2CO_2CH_3$

	R^1	R^2
156	CO_2CH_3	H
157	H	CO_2CH_3
158	H	CO_2CH_3

159

Die geringe Bindungsenergie der N,N-Bindung und der Gewinn an aromatischer Mesomerieenergie bei der Bildung des Isochinolin-Derivats 156 geben der Reaktion ihre Triebkraft, so daß die Zunahme an Ringspannung wettgemacht wird. Bei carbocyclischen Systemen steuert der Verlust an Ringspannung die Bildung des Cyclo-

pentens aus Vinylcyclopropan. Ringkontraktionen heterocyclischer Cyclopentene werden weiter unten diskutiert.

Der diradikalische Mechanismus der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung [90] kann, ausgehend von 41, zu den diastereomeren Aziridinen 156 und 157 führen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge von 156 zeigte eine im Habitus ähnliche Verbindung, deren Methylester-Singuletts und dasjenige des tertiären aliphatischen Protons zu hohem Feld verschoben sind (Abb. 19, ^{1}H-NMR-Spektren der reinen Diastereomeren). Umkristallisation aus Ether/Pentan lieferte 33% farblose Kristalle mit Schmelzpunkt 126-127°C.

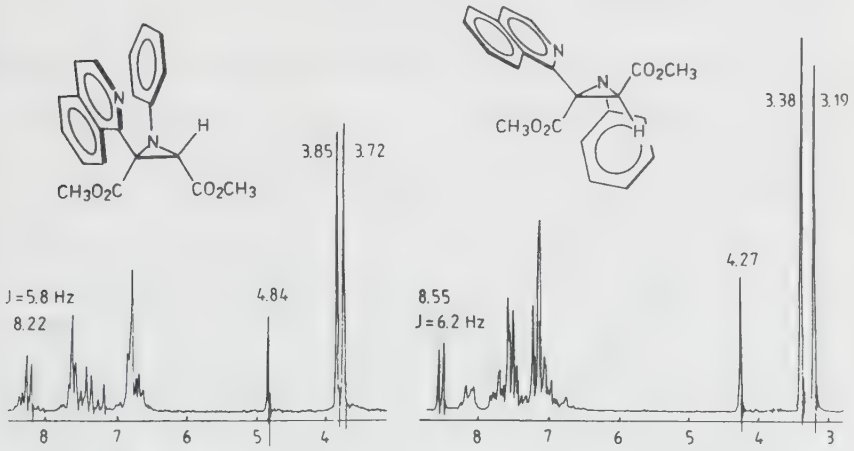
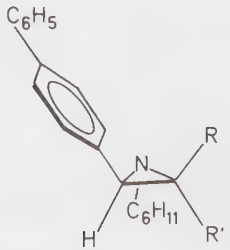


Abb. 19. ^{1}H-NMR-Spektren der Diastereomeren 156 und 157 bei 80 MHZ in $CDCl_3$ mit TMS als internem Standard

Ich ordne der erstgenannten Verbindung die Konfiguration des cis-Dicarbonesters 156, der zweiten die des trans-Dicarbonesters zu. Dabei nehme ich an, daß die Phenylgruppe in den N-Invertomeren

- die Inversion dürfte schnell bezüglich der NMR-Zeitskala sein - bevorzugt die in Abbildung 19 gekennzeichneten Raumlagen einnimmt. In 157 besitzt jede Estergruppe einen cis-ständigen Aryl-Nachbarn, der die Hochfeldverschiebung zu 3.19 und 3.38 auslöst. In 156 ist keine solche cis-vic-Beziehung vorhanden; auch die wechselseitige Entschirmung der cis-Estergruppen dürfte zu δ 3.72 und 3.85 beitragen. Die unterschiedliche Lage des 3-H in 156 (δ 4.84) und 157 (4.27) ist schwer deutbar, da in beiden Fällen cis-vic-Aryl vorhanden ist. Die Absorptionen erscheinen bei recht tiefem Feld verglichen mit verwandten Aziridinen [91]. So treten die Ringprotonen des 1,2-Diphenylaziridin-3-carbonsäure-ethylesters bei δ 3.18 und 3.78 und diejenigen des 1-p-Methoxyphenylaziridin-trans-2,3-dicarbonsäure-dimethylesters bei 3.41 auf.

In den cis,trans-isomeren Aziridin-dicarbonestern 160 und 161 [92] dienen Estermethyl-Singuletts bei δ 3.71 und 3.45 als Grundlage für die Zuordnung der trans- bzw. cis-ständigen Estergruppe.



	R	R'
160	H	CO_2CH_3
161	CO_2CH_3	H

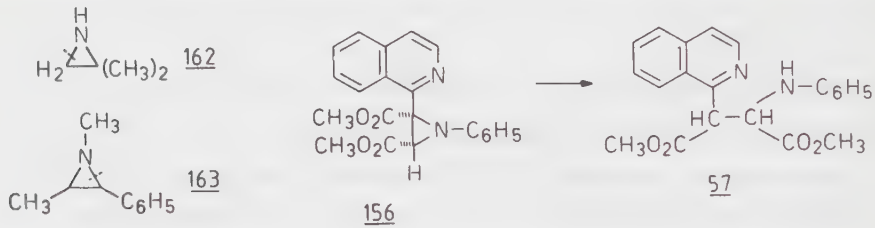
Im ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 156 ordne ich das Singulett bei δ 57.2 und das Dublett bei 45.0 den Ring-C-Atomen des Aziridins zu. So finden sich z.B. die Absorptionen der C-2 und C-3 von 1-Alkyl-2-aryl(alkyl)-3-aroyl-aziridinen im Bereich von 47-49 ppm [93].

Die photochemische Isomerisierung des "gelben Körpers" 36 in Benzol am diffusen Tageslicht lieferte das kristalline Aziridin 158 mit 44% Ausbeute. Von den drei Methylester-Singuletts bei δ 3.19, 3.38 und 3.62 im ^{1}H-NMR-Spektrum sind zwei hochfeldverschoben. Vergleich mit den Absorptionen von 157 bei δ 3.19 und 3.38 läßt auf trans-Konfiguration des Dicarbonesters schließen.

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge von 158 zeigte, daß der Aziridin-trans-2,3-dicarbonester 158 mit hoher Stereoselektivität gebildet wurde. Neben Signalen von 158 fanden sich untergeordnet mehrere nicht identifizierte Produkte. Die Bildung des zweiten Diastereomeren wird nicht ausgeschlossen; allenfalls liegt eine kleine Menge vor. Der Einfluß der Essigester-Seitenkette von 36 auf die Stereochemie der photochemischen Umlagerung ist unklar. Sterische Effekte sollten nur eine untergeordnete Rolle spielen.

Wenngleich die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren mit den Strukturen 156, 157 und 158 vereinbar sind, erschienen weitere Belege wünschenswert. Von den Eigenschaften der Aziridine [94] versprach die Hydrogenolyse von 156, zum strukturell gesicherten Bernsteinester-Derivat 57 zu führen. Es ist bekannt, daß Aziridine mit Wasserstoff über Raney-Nickel [95,96] oder Palladium auf Kohle [97] reduktiv den Ring öffnen. Die Experimente lehren, daß sich die hydrierende Ringöffnung zwischen Stickstoff und dem niedriger substituierten C-Atom vollzieht. So wird z.B. 2,2-Dimethylaziridin (162) zu tert-Butylamin hydriert [96]. Im 1,2-Dimethyl-3-phenylaziridin (163) ist der Substitutionsgrad an beiden C-Atomen gleich; die Benzylamin-Bindung wird gespalten unter Bildung des 1-Phenyl-2-methylamino-

propans [97]. Bei der Hydrierung von 156 in Gegenwart von Nickel in Methanol wurde mehr als ein Äquivalent Wasserstoff verbraucht; die Reaktion wurde nach 2 Stunden abgebrochen und ergab 30% des farblosen, kristallinen 57. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Produkts bei 80 MHz gestattete keine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses.



162

163

156

57

7.2. Thermische Umlagerung des Aziridins und Reaktion mit N-Phenylmaleinimd

Erhitzte man eine schwefelsaure methanolische Lösung des Aziridins 156 zum Sieden, beobachtete man bei der nachfolgenden Neutralisation eine kräftige orangerote Färbung der organischen Phase. Die gleiche Färbung trat auch bei längerem Kochen von 156 in Methanol allein auf. Zu 54% bzw. 70% isolierte ich die orangefarbenen Kristalle einer isomeren Verbindung. Die ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Daten (Abb. 20) machen die Struktur 165 wahrscheinlich. In 41 und 165 sind die Strukturelemente N-C_6H_5 und CH-CO_2CH_3 im 5-gliedrigen Ring vertauscht, wobei in der Beseitigung der schwachen σ-Bindung N-N die thermodynamische Triebkraft liegt.

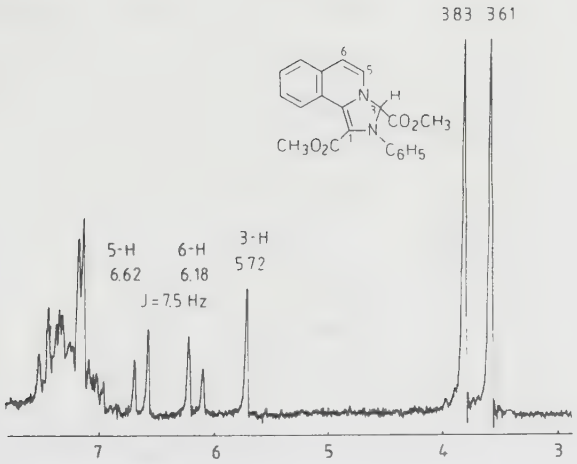


Abb. 20. ^{1}H-NMR-Spektrum von 165 bei 60 MHz in $CDCl_3$ und TMS als internem Standard

Das AB-Spektrum bei δ 6.62 und 6.18 mit J = 7.5 Hz ordne ich den 5-H und 6-H zu; sie finden sich bei 41 in ähnlicher Lage (Abb. 17). Stärkster Peak des Massenspektrums ist $M^+ - CO_2CH_3$, mit großer Wahrscheinlichkeit das aromatische Imidazolium-ion. Das ^{13}C-NMR-Spektrum von 165 macht die strukturelle Verwandtschaft zu 41 deutlich. Die kräftige Tieffeldverschiebung des C-1 mit δ 104.2 von 165 gegenüber 85.9 von 41 geht auf den Effekt des benachbarten Stickstoffs zurück. Für ein aliphatisches C-Atom ist das Dublett von C-3 (83.2) ebenfalls deutlich zu tiefem Feld verschoben, jedoch mit einem Aminal des Glyoxylesters vereinbar.

Verglichen mit 41, ist die π-Konjugation in 165 um einen Enamin-Stickstoff erweitert. Die UV-Spektren von 41 und 165 sind im Habitus ähnlich (Abb. 21); die Absorptionsmaxima von 165 sind jedoch um ca. 20 nm bathochrom verschoben.

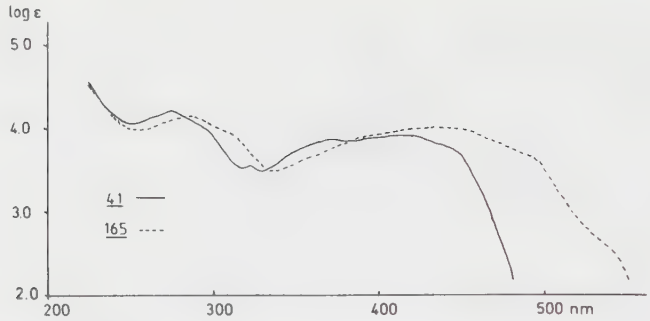


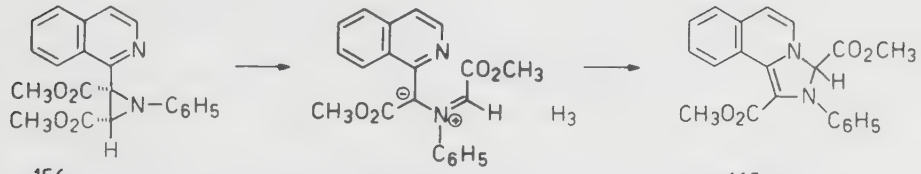
Abb. 21. UV-Absorption von 41 und 165 in CH_2Cl_2

Als chemischer Beleg für Struktur 165 wurde das cyclische Aminal des Glyoxylsäure-methylesters mit Schwefelsäure in Methanol in Gegenwart von 2,4-Dinitrophenylhydrazin hydrolysiert. Das Glyoxylsäure-methylester-2,4-dinitrophenylhydrazon (54) wurde zu 80% abgefangen; das Reststück wurde nicht isoliert.

Während 165 in siedendem Methanol oder Benzol zu 70% bzw. 46% aus dem cis-Dicarbonester 156 gebildet wurde, ließ sich der analoge trans-Dicarbonester 158, der sich vom "gelben Körper" ableitet, weder in Methanol, noch in Benzol oder siedendem Toluol isomerisieren. Ich isolierte nach 8 Stunden in siedendem Methanol 83% kristallines Ausgangsmaterial zurück; das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge entzog sich der Deutung. Die Reaktion in siedendem Benzol oder Toluol führte zu komplexen Gemischen neben einer kleinen Menge unverändertem 158. Auch die Umsetzung in heißem schwefelsauren Methanol mißlang. Es wurden 56% kristallines Ausgangsmaterial zurückisoliert, im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge fand man die Signale von 158.

Der analoge Aziridin-trans-2,3-dicarbonester 157 erwies sich ebenfalls stabil in siedendem Methanol in Gegenwart von Schwefelsäure. Nach einer Stunde erhielt ich 57% farblose Kristalle von 157 zurück; das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge zeigte die Signale des Ausgangsmaterials. Es sei angemerkt, daß die Bedeutung der Säurekatalyse bei der Umlagerung von 156 unklar ist; die Ausbeute an 165 in neutralem Methanol war höher.

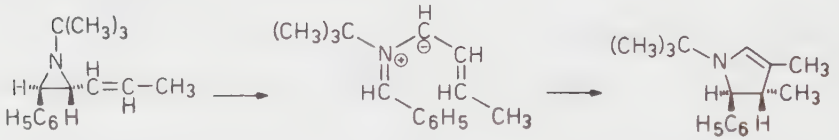
Als einleitender Schritt der Ringerweiterung 156 ⟶ 165 wird eine elektrocyclische Ringöffnung des Aziridins zum Azomethinylid 164 vermutet, die bekannten Vorbildern folgt. Die 1,5-Elektrocyclisierung des mit dem Pentadienyl-anion isoelektronischen konjugierten 1,3-Dipols 164 liefert das orangefarbene Δ^4-Imidazolin 165. 1980 zeigte HUISGEN [98] die Pentadienyl-Anion-Cyclisierung als wichtiges Ordnungsprinzip für hunderte von Reaktionen der heterocyclischen Reihe auf.



156 164 165

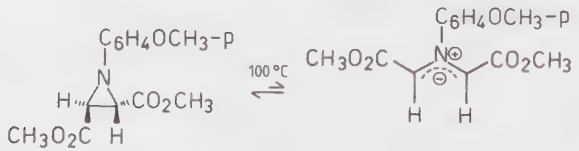
Als Beispiel für die 1,5-Elektrocyclisierung von konjugierten Azomethin-yliden sei die von POMMELET und CHUCHE [99] beschriebene Reaktion des vinylsubstituierten Aziridins 166 genannt; bei 240°C wird in einer elektrocyclischen Ringöffnung das konjugierte Azomethin-ylid 167 gebildet, das nach 1,5-Elektrocyclisierung in das 2-Pyrrolin 168 übergeht. Gemäß den Prinzipien der Erhaltung der

Orbitalsymmetrie [3] vollzieht sich die Aziridin-Ringöffnung conrotatorisch [100] und die 1,5-Cyclisierung disrotatorisch (Lit. siehe [98]); da mein System der stereochemischen Sonde ermangelt, bedarf dies keiner Erläuterung.



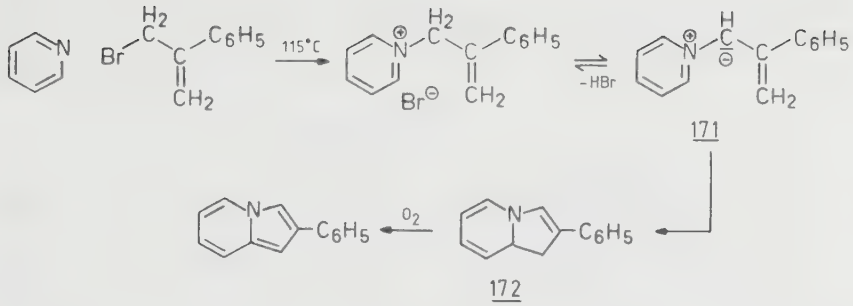
166 167 168

Im Gegensatz zu 166 ⟶ 168 erfolgt die elektrocyclische Ringöffnung von 156 bereits in siedendem Methanol. Die Ringöffnung des Aziridin-2,3-dicarbonesters 169 [100] bei 100°C lehrt, daß elektronenanziehende Substituenten die Energiebarriere der elektrocyclischen Ringöffnung beträchtlich herabsetzen.



169 170

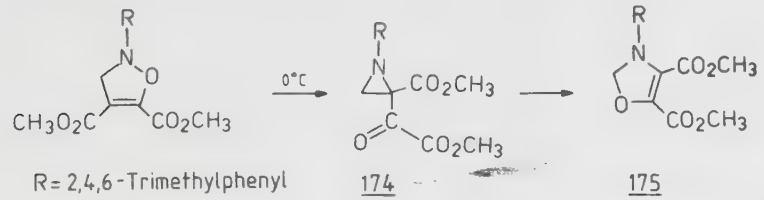
Beim Übergang 41 ⟶ 156 wird das aromatische Isochinolinium-System ausgebildet, das bei 156 ⟶ 165 wieder teilweise verloren geht. Der elektrocyclische Ringschluß des Pyridinium-allylids 171 zum Dihydroindolizidin 172 [101] belegt, daß die Aromatizität des Pyridinium-ions bei der 1,5-Elektrocyclisierung geopfert werden kann.



171

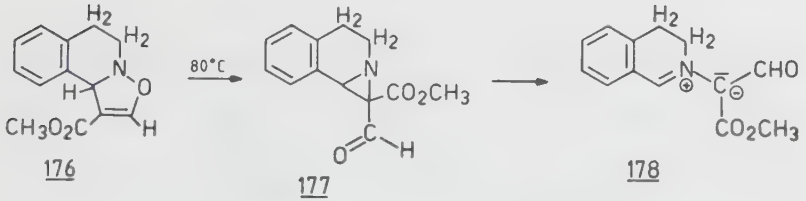
172

Eine Analogie für die Reaktionsfolge 41 → 156 → 166 findet sich in der Reihe der 4-Isoxazoline. BALDWIN et al. [102] addierten N-(2,4,6-Trimethylphenyl)nitron an Acetylendicarbonester bei 0°C und gelangten über das Isoxazolin 173 hinweg zum Diacyl-aziridin 174, das sich thermisch zu 175 isomerisieren ließ.



R = 2,4,6-Trimethylphenyl

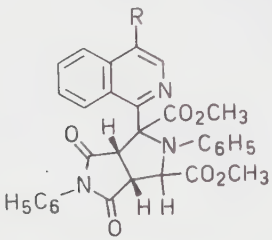
173 174 175



176 177 178

Das mit der Iminogruppe konjugierte Azomethin-ylid 164 ist bislang hypothetische Zwischenstufe in 156 → 165; entsprechendes gilt von den aufgezeigten Analogiebeispielen. Beim Erwärmen von 176 wird die Acylaziridin-Stufe 177 passiert und die Umsetzung bleibt

auf der Stufe 178 des kristallinen Azomethin-ylids - dank der guten Anion-Stabilisierung - stehen [103].



R = H 179
R = $CH_2CO_2CH_3$ 180

Der Nachweis von 164 gelang durch Abfangreaktion beim Erhitzen von 156 mit N-Phenylmaleinimid in siedendem Benzol. 1,3-Dipolare Cycloaddition des konjugierten Azomethin-ylids 164 lieferte 69% kristallines Addukt 179. Das ^{1}H-NMR-Spektrum von 179 (Abb. 22) zeigt die Dubletts der angularen 3-H und 4-H bei δ 4.43 und 3.95 mit J = 8.6 Hz. Die Kopplung von 4-H mit 5-H von 1.8 Hz legt die

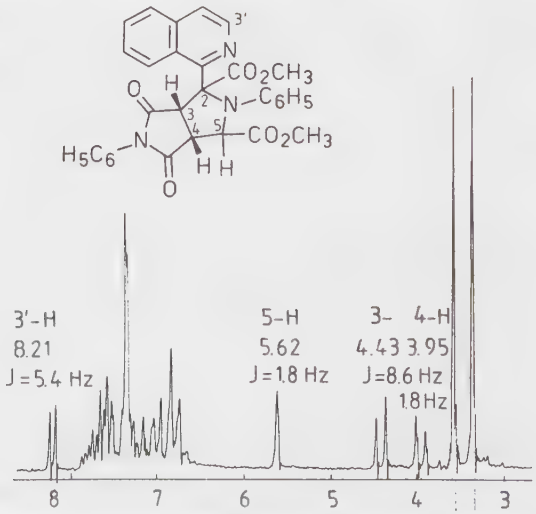


Abb. 22. ^{1}H-NMR-Spektrum von 179 bei 80 MHz in $CDCl_3$ mit TMS als internem Standard

trans-Konfiguration nahe, ohne sie zu beweisen. Gesättigte 5-gliedrige Ringe pflegen eine hohe Flexibilität zu besitzen. Die Konfiguration von 179 ist unbekannt.

Die Absorptionen des ^{13}C-NMR-Spektrums von 179 lassen sich zuordnen. Man erwartet 27 Signale, aufgrund von Überlagerung werden jedoch nur 24 beobachtet. Die beiden Säureamid-Carbonyl-C-Atome geben zu einer Absorption bei δ 169.9 Anlaß, desgleichen die beiden C-1 der N-Phenylgruppen bei δ 144.7. Eine weitere Überlagerung tritt im Bereich der aromatischen Dubletts auf, von denen 10 gefunden wurden. Das Singulett des quartären aliphatischen C-2 erscheint bei 80.6. Die aliphatischen Dubletts bei δ 47.3, 56.3 und 63.0 stehen mit Strukturvorschlag 179 in Einklang.

Das IR-Spektrum von 179 zeigt zwei kräftige Absorptionen bei 1737 und 1714 cm^{-1}; die sehr starke Bande bei 1714 cm^{-1} ordne ich der Diacylimid-Gruppe zu, die im Hydantoin 60 bei vergleichbarer Wellenzahl (1717 cm^{-1}) beobachtet wird. Die kleine Bande bei 1789 cm^{-1} wird ebenfalls der Diacylimid-Absorption zugeordnet.

Umsetzung von N-Phenylmaleinimid mit 158 lieferte unter gleichen Bedingungen das 1:1-Addukt 180 mit 24% Ausbeute. Dessen Schwerlöslichkeit ließ als Beleg für die strukturelle Analogie mit 179 nur den IR-Vergleich zu. Eine sehr starke, breite Bande zwischen 1785 und 1695 cm^{-1}, deren Maximum bei 1720 cm^{-1} lag, ordne ich der Diacylimid-Gruppe zu. Schultern bei 1736 und 1752 cm^{-1} sprechen für Carbonester-Gruppen.

Es gelang mir nicht, Cycloaddition des Aziridin-trans-2,3-

dicarbonesters 157 mit N-Phenylmaleinimid zu erzielen. Nach 20 Stunden in siedendem Benzol zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum des braunen Öls die Signale der Ausgangsverbindungen. Schwache Absorptionen weiterer Produkte konnten nicht zugeordnet werden.

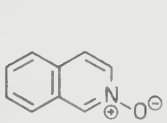
Der deutliche Reaktivitätsunterschied der Aziridin-cis- und trans-2,3-dicarbonester 156 und 157 ist nicht verständlich. Es scheint vernünftig, in der trans-Verbindung 157 das stabilere Aziridin zu vermuten. Die erfolglose Umsetzung mit N-Phenylmaleinimid legt nahe, daß die elektrocyclische Ringöffnung der trans-Verbindung in siedendem Benzol nicht erfolgt.

Läßt sich das Imidazolin 165 in siedendem Xylol mit N-Phenylmaleinimid zur Reaktion bringen? Die Bildung von 179 würde ein thermisches Gleichgewicht von 165 mit dem konjugierten Azomethinylid 164 anzeigen. Das dunkelbraune, komplexe Reaktionsgemisch ließ zwar die thermische Labilität von 165 erkennen; es gelang jedoch nicht, das Cycloaddukt 179 nachzuweisen.

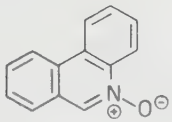
8. Hetroaromatische Aminoxide und Olefine: Ringöffnungen der Cycloaddukte; einige Ergänzungen

Einen verwandten Verbindungstyp, bei dem das Nitron-System in einen aromatischen Heterocyclus integriert ist, stellen die N-Oxide des Isochinolins 181 und des Phenanthridins 182 dar. Intensive Bearbeitung erfuhren diese in den 50er Jahren durch OCHIAI [104] den HERTOG, COLONNA und viele andere . Untersuchungen von HUISGEN et al. [105] lehrten, daß 181 und 182 1,3-dipolare Aktivität zeigen

trotz des Aromatizitäts-Verlusts bei der Cycloaddition. Wie erwartet für den geringeren Verlust an Mesomerieenergie, reagiert 182 doppelt so rasch wie 181 mit Crotonsäure-ethylester [106].

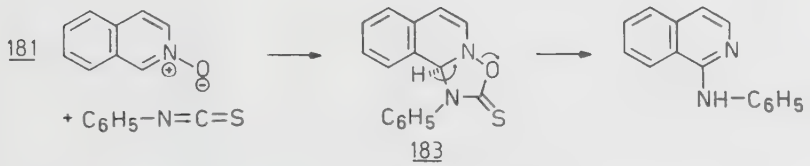


181

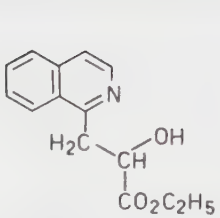


182

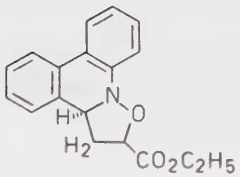
Es ist nicht erstaunlich, daß die Primäraddukte von 181 und 182 leicht Folgereaktionen erleiden; m.W. wurde bisher kein Primäraddukt isoliert. Wie im Fall der Cycloaddukte des heteroaromatischen Isochinolinium-N-phenylimids beziehen die Folgereaktionen ihre Triebkraft von der Labilität des 1,2-Dihydroisochinolins bzw. 5,6-Dihydrophenanthridins. Die schwache N,O-Bindung ermöglicht ß-Eliminierung unter Rearomatisierung des Heterocyclus, wie für den Zerfall des Addukts 183 aus 181 und Phenylsenföl [33] illustriert.



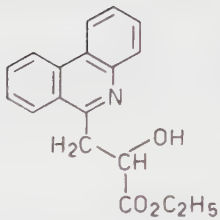
Ausbeuten geben an sich nur das Verhältnis der erwünschten zu nicht-erwünschten Nebenreaktionen an. Die letzteren sind bei 182 geringer als bei 181, wie die mit Acrylsäure-ethylester erhaltenen Produkte, 66% 186 vs. 7% 184 (Dimethylformamid, 90°C) dokumentieren [33]. Dabei wurde Struktur 184 in Analogie zu dem gesicherten 186 [33,105] erschlossen. ß-Eliminierung des nicht isolierbaren



184



185



186

Cycloaddukts 185 lieferte das aromatische Phenanthridin 186. Die Additionsrichtung in 185 entspricht derjenigen der Nitron-Anlagerung an Acrylsäure-ester [107]. Die durch chemischen Abbau untermauerte Formel 186 [33,105] fand Bestätigung in den von mir aufgenommenen NMR-Spektren.

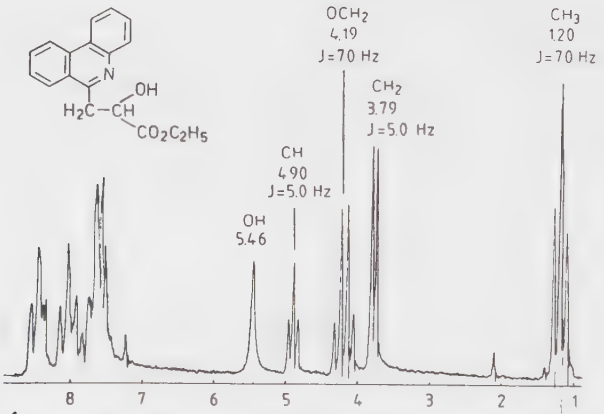
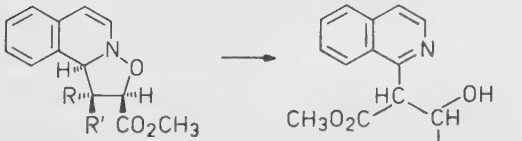


Abb. 23. ^{1}H-NMR-Spektrum von 186 in $CDCl_3$ bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

Das Triplett des tert. aliphatischen Protons im ^{1}H-NMR-Spektrum von 186 (Abb. 23) absorbiert bei δ 4.90 mit J = 5.0 Hz und das Dublett der beiden Methylenprotonen bei 3.79. H,D-Austausch be-

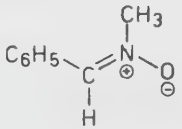
stätigt die Zuordnung des breiten Singuletts bei 5.46 für das OH. Erwartungsgemäß zeigt das ^{13}C-NMR-Spektrum von 186 18 Signale. Man findet 5 Singuletts für die quartären aromatischen C-Atome, wobei dasjenige bei höchstem Feld (δ 158.3) die Substitution an C-1 des Phenanthridins belegt. Das im Bereich aliphatischer C-Atome absorbierende Dublett bei δ 69.7 und das Triplett bei 37.1 bestätigen die Natur der Seitenkette.

Die Verwandtschaft der Cycloaddukte des Isochinolin-N-oxids (181)und des Phenanthridin-N-oxids (182) mit denjenigen des Isochinolinium-N-phenylimids zeigt sich in den Folgereaktionen: Stabilisierung durch ß-Eliminierung zum aromatischen Heterocyclus. Die Cycloaddukte 187 und 188 des Isochinolin-N-oxids mit Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester sollten eine interessante Analogie zu den Addukten des Isochinolinium-N-phenylimid bieten. Ob sich 189 säure-katalysiert in Glyoxylester und Isochinolinessigester (45) spalten läßt?



187 R = H, R' = CO_2CH_3
188 R = CO_2CH_3, R' = H

189



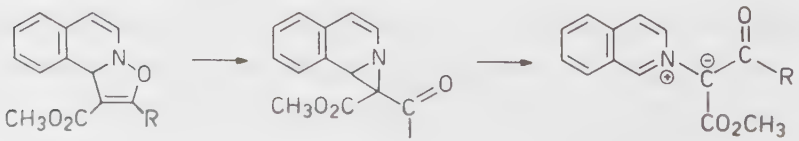
190

Weder Maleinsäure- noch Fumarsäure-dimethylester trat mit Isochinolin-N-oxid in DMF in 10 Stunden bei 100°C zusammen; es wurden nur die Ausgangsverbindungen gefunden. Versuche mit Phenanthridin-N-oxid (182) verliefen ebenfalls erfolglos. Nach 2-tägigem Erhit-

zen von 182 mit N-Phenylmaleinimid bei 60°C in DMF zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum gleichfalls nur die Signale der Ausgangsverbindungen. Mit Acrylnitril reagierte 182 zwar, jedoch gelang es nicht, aus dem komplexen Gemisch eine einheitliche Verbindung zu isolieren.

Die Resistenz der N-Oxide 181 und 182 gegenüber Malein- und Fumarsäure-ester erscheint mir unverständlich. Nach HUISGEN, SEIDL und BRÜNING [106] reagiert Isochinolin-N-oxid (181) mit Crotonsäure-ethylester bei 100°C 36 000-mal langsamer als das nicht-aromatische 3,4-Dihydroisochinolin-N-oxid. Gegenüber N-Methyl-C-phenyl-nitron (190) verhielten sich die Reaktivitäten von Crotonsäure-ethylester, Acrylsäure-ethylester, Maleinsäure-diethylester und Fumarsäure-dimethylester in Toluol bei 85°C wie 1 : 0.81 : 0.54 : 1.58. Daß Maleinsäure- und Fumarsäure-dimethylester nicht mit 181 und 182 zusammentreten, deutet auf Änderungen in der Skala der Dipolarophilen-Aktivitäten gegenüber 181 und 190. Soweit ich sehe, wurde die Umsetzung der aromatischen N-Oxide 181 und 182 mit Crotonsäureester nur kinetisch, nicht aber präparativ untersucht. Dieses Versäumnis sollte man wohl nachholen.

Den Additionen von 181 und 182 an Propiolsäure-methylester und Acetylendicarbonsäure-dimethylester [105] schloß sich die gleiche Folge von Umlagerungen an, die oben schon für den Übergang 176 → 178 skizziert wurde. In den Addukten 194 und 195 hat formal Insertion des Dipolarophils in die NO-Bindung stattgefunden.



191 R = H
192 R = CO_2CH_3

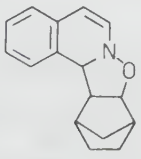
193

194 R = H
195 R = CO_2CH_3

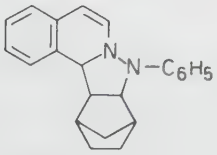
TAKAHASHI und KANO [108] interpretierten die Umsetzungen des 1,2-Dimethylbenzimidazol-3-oxids mit Acetylencarbonestern mit der Annahme einer Ringkontraktion des 4-Isoxazolins zum Arylaziridin. Analog schlugen ACHESON et al. [109] als einen der möglichen Wege die Umlagerung von 192 zu 193 vor; die elektrocyclische Ringöffnung führt zu den mesomeriestabilisierten Azomethin-yliden 194 und 195. Analog der photochemischen Umlagerung des "gelben Körpers" 36 und Dehydromaleinester-Addukts 41 handelt es sich bei der Ringkontraktion von 191 und 192 um die Umkehr der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung.

Wenngleich die Struktur von 195 hinreichend gesichert ist [105], sei eine kurze Diskussion des ^{13}C-NMR-Spektrums ([D_6]-DMSO) angeschlossen. Die Singuletts der Carbonester-C-Atome finden sich bei δ 170.9 und 167.8, und die Absorptionen des Isochinolin-Systems bedürfen keiner weiteren Erläuterung. Die Absorption der Ketogruppe bei 163.3 spricht für eine Enolat-Struktur. Das carbanionische α-C-Atom der Seitenkette von 195 absorbiert bei 106.7; desgleichen sprechen die IR-Absorptionen [105] für eine erhebliche Beteiligung der Enolat-Grenzformel.

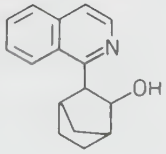
N-Methyl-C-phenylnitron (190) vereinigt sich mit Crotonsäureester 4 mal rascher als mit Norbornen [106]. Die Umsetzung des Isochinolin-N-oxids (181) mit Norbornen gelang und lieferte das Cycloaddukt 196 zu 80%. Meines Wissens ist 196 das erste Primär-



196



197



198

addukt des Isochinolin-N-oxids, das isoliert werden kann, ohne daß es Isomerisierung unter Bildung des aromatischen Heterocyclus erleidet.

Alle Cycloadditionen vollziehen sich selektiv auf der exo-Seite der Norbornen-Doppelbindung, wie schon 1935 ALDER und STEIN [110] für die Phenylazid-Addition nachwiesen. Aufgrund des Diederwinkels von nahezu 90° zwischen Brückenkopf- und endo-Protonen der Addukte wird die sehr kleine Kopplungskonstante im ^{1}H-NMR-Spektrum häufig nicht aufgelöst [111]; hier liegt ein wertvolles diagnostisches Kriterium für die exo-Ringangliederung .

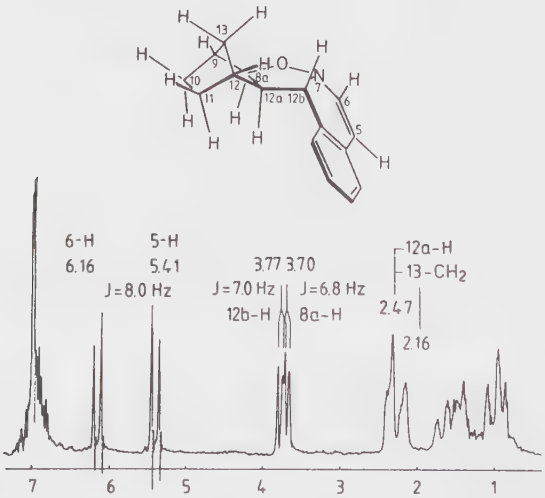


Abb. 24. ^{1}H-NMR-Spektrum von 196 in $CDCl_3$ bei 80 MHz mit TMS als internem Standard

Im ^{1}H-NMR-Spektrum (Abb. 24) von 196 überlagern sich zwei scharfe Dubletts bei δ 3.70 und 3.77, die 8a-H und 12b-H zugeordnet werden. Das 8a-H mit $J_{8a,12a}$ = 6.8 Hz ist kräftig tieffeld-

verschoben, verglichen mit dem entsprechenden Addukt 197 [9] des Isochinolinium-N-phenylimids, dessen 8a-H sich bei 2.98 mit J = 7.5 Hz zeigt. Das Signal des 12a-H - bei 197 tritt das Doppeldublett bei 2.46 auf - verbirgt sich hier unter den verbreiterten Brückenkopf-Singuletts von 9-H und 12-H bei 2.47 und 2.16. Die Zuordnung des Dubletts bei δ 3.77 mit $J_{12b,12a}$ = 7.0 Hz zu 12b-H wird durch das Auftreten in 197 bei 3.86 (J = 8.5 Hz) gestützt. Die Konfiguration an 12b ist ungesichert. Das AB-Spektrum der Enamin-Protonen 5-H und 6-H des 1,2-Dihydroisochinolins ist dem von 197 sehr ähnlich.

Das ^{13}C-NMR-Spektrum ($CDCl_3$) von 196 zeigt 2 Singuletts im Bereich der aromatischen Protonen, von denen ich in Analogie mit Isochinolin [40] das Signal bei δ 133.7 dem C-4a und dasjenige bei 129.4 dem C-12c zuordne. Das Dublett bei 138.4 paßt auf C-6; weiterhin ordne ich die Dubletts bei 127.8 dem C-3 und 125.0 dem C-4 zu. Das Integral des Dubletts bei 126.0 läßt vermuten, daß die schon im unsubstituierten Isochinolin sehr ähnlichen Absorptionen von C-7 und C-8 (C-1 und C-2 in 196) hier zufällig übereinstimmen. Das Enamin-C-5 absorbiert bei 105.8.

Analog zur säure-katalysierten Isomerisierung von 35 zu 57 sollte auch bei 196 die ß-Eliminierung zu 198 möglich sein. Tatsächlich veränderte sich 196 in Gegenwart von Säure; es gelang jedoch nicht, aus dem tiefroten Gemisch eine Substanz zu gewinnen.

EXPERIMENTELLER TEIL

Zur Aufnahme der Spektren wurden folgende Geräte benutzt:

Kernresonanzspektrometer A 60, EM 360 und XL 100 (Hersteller Varian), WP 80 CW, WP 80 FT und WH 400 (Hersteller Bruker), sowie FX 90 (Hersteller Jeol). Für alle ^{1}H- und ^{13}C-NMR-Spektren wurde Tetramethylsilan (TMS) als interner Standard (δ = 0 ppm) verwendet. Wenn nicht anders angegeben, wurden die Spektren nach erster Ordnung ausgewertet; AB-Systeme löste man nach Lit. 34. Das ABC-Teilspektrum von 57 wurde mittels des iterativen Rechenprogramms LAME [35] simuliert. Alle Kopplungskonstanten werden in Hz angegeben. Wenn nicht anders erwähnt, diente $CDCl_3$ als Solvens.

IR-Spektrometer, Modell 125 (Gittergerät, Hersteller Perkin-Elmer). Bezeichnung der Intensitäten: sst sehr stark, st stark, m mittel, schw schwach, sschw sehr schwach.

Selbstregistrierendes UV-Spektrometer RPQ 20 C (Hersteller Zeiss).

Massenspektrometer MS 902 (Hersteller AEI, Manchester).

Analytische und präparative Hochdruckflüssigkeitschromatographie (HPLC): Modell 830 (Hersteller Du Pont de Nemours, Bad Nauheim), analytische Säule Zorbax Sil (4.6 mm x 25 cm), präparative Säule Zorbax Sil (21.2 mm x 25 cm). Als Lösungsmittel für die analytische HPLC wurde die HPLC-Qualität der Firma Fluka verwendet.

Präparative Säulenchromatographie erfolgte an basischem Aluminiumoxid der Firma Fluka, sowie an Kieselgel der Firma Woelm (Korngröße 100-200). Es wurden Säulen mit 50-60 cm Füllhöhe und 3 cm Durchmesser verwendet. Die Optimierung der Fließmittelzusammensetzung erfolgte auf Dünnschichtplatten für analytische Zwecke (Merck, Kieselgel 60 F_{254}, 0.2 mm).

Die Schmelzpunkte sind nicht korrigiert.

9. Darstellung der Ausgangsverbindungen

9.1. 1,3-Dipole

2-Anilino-isochinoliniumchlorid (10) wurde nach Lit. 9 dargestellt. Hydrazon 14: 80%, Schmp. 180-182°C (Lit. 9, 181-182°C). Chlorid 10: aus Ethanol/Ether, 86%, Schmp. 202-204°C (Zers., Lit. 9, 203-204°C).

2-(4-Methylanilino)isochinolinumchlorid (11), gleichfalls nach Lit. 9 dargestellt. Hydrazon 15: aus Aceton, 83%, Schmp. 184-185°C (Lit. 9, 179-181°C). Chlorid 11: aus Ethanol/Ether, 16%, Schmp. 179-181°C (Lit. 9, 179-181°C).

2-(4-Chloranilino)isochinoliniumchlorid (12) wurde analog Lit. 9 dargestellt. Hydrazon 16: 81%, Schmp. 180-182°C. Chlorid 12: aus Ethanol/Ether, 96%, Schmp. 183-185°C.

2-(2-Pyridylamino)isochinolinium-dichlorid (13) wurde nach Lit. 9 dargestellt. Hydrazon 17: 70%, Schmp. 161-163°C (Lit. 9, 162-163°C). Dichlorid 13: aus Ethanol/Ether, 69%, Schmp. 205-208°C (Lit. 9, 205-208°C).

Isochinolin-N-oxid (181) nach Lit. 33. Bei 135°C und 10^{-4} Torr destillierten 63% farbloses 181 (Lit. 33, Sdp. 135°C bei 0.003 Torr).

Phenanthridin-N-oxid (182)wurde nach Lit. 112 dargestellt. Umkristallisation aus Ethanol lieferte 64% farblose Kristalle von 182 mit Schmp. 217-220°C (Lit. 112, 220-221°C).

9.2. Dipolarophile

Chlorfumarsäure-dimethylester [13]. Bei 60°C/0.01 Torr erhielt man 37% des Esters (Lit. 13, 65°C/0.1 Torr).

2-Chloracrylsäure-methylester [113], 60%, Sdp. 35°C/16 Torr.

cis-3-Cyanacrylsäure-methylester [114]. Umkristallisieren aus Wasser lieferte 32% farblose Nadeln mit Schmp. 30-31°C (Lit. 114, 30-31°C).

9.3. Glyoxylester und seine Derivate

Glyoxylsäure-methylester wurde nach Lit. 50 dargestellt. Man erhielt bei 47-54°C und 25 Torr 34% als farblose, leicht bewegliche Flüssigkeit. Die luft- und feuchtigkeitsempfindliche Verbindung wurde vor der Umsetzung frisch bereitet.

Glyoxylsäure-butylester [49]. Bei 63-72°C und 16 Torr destillierten 80% des Esters als farblose, ölige Flüssigkeit.

Dimethoxyessigsäure-methylester. Das bei Fluka käufliche Präparat wurde ohne weitere Reinigung eingesetzt.

Dimethoxyessigsäure-butylester [115]. Es destillierten bei 92-94°C und 16 Torr 43% des Acetals.

Glyoxylsäure-methylesteranil (50) und -butylesteranil (69)wurden nach Lit. 48 bereitet. Im Falle des Butylesters wurde analog Lit. 48 eine M Lösung in Benzol bereitet. Im Gegensatz zur Lösung von 50 war diejenige des Anils 69 unter Argon im Kühlschrank einige Tage lagerfähig.

N-Methoxycarbonylmethylen-piperidiniumchlorid (115) [73]. Dimethoxyessigsäure-methylester : 25%, Sdp. 59°C/16 Torr; 2-Chlormethoxyessigsäure-methylester (114): 89%, Sdp. 62°C/16 Torr; 2-Piperidino-2-methoxyessigsäure-methylester (116): 95%, Sdp. 72°C bei 0.003 Torr; CH_3O-Abspaltung 80% farbloses, sehr hygroskopisches Pulver, das ohne weitere Reinigung eingesetzt wurde.

10. Cycloaddukte der Isochinolinium-N-arylimide

10.1. Isochinolinium-N-phenylimid

Reaktion mit Schwefelkohlenstoff [9] ergab 70% hellgelbes, feinkristallines Addukt 19 mit Schmp. 102-104°C (Zers., Lit. 9, 101-104°C).

Maleinsäure-dimethylester [9] lieferte 70% Addukt 35 als farbloses Pulver mit Schmp. 158-161°C (Lit. 9, 159-161°C).

Mit Fumarsäure-dimethylester [13] erhielt man aus Chloroform/Ether 66% farbloses, kristallines Addukt 20 mit Schmp. 116-117°C (Lit. 13, 116°C).

Chlorfumarsäure-dimethylester [13] lieferte aus Methanol 57% farblose Kristalle von Addukt 138 mit Schmp. 125-126°C (Lit. 13, 125-126°C).

2-Chloracrylsäure-methylester [9] erbrachte aus Ether/Pentan 57% farblose Nadeln von Addukt 144 mit Schmp. 100-101°C (Lit. 9, 100-101°C).

cis-3-Cyanacrylsäure-methylester [9] ergab aus Chloroform/Ether 71% lange, farblose Nadeln des Addukts 117 mit Schmp. 162-164°C (Lit. 9, 163-164°C).

Bei Umsetzung mit Acrylsäure-methylester [9] isolierte ich aus Ether/Petrolether 48% farbloses kristallines Addukt 134 mit Schmp. 73-74°C (Lit. 9, 73-74°C).

Reaktion mit Methacrylsäure-methylester [9] ergab aus Ether/Petrolether 55% feinkristallines Addukt 135 mit Schmp. 67-69°C (Lit. 9, 67-69°C).

Acrylnitril [9] lieferte aus Ether/Petrolether 30% farblose Kristalle von Addukt 132 mit Schmp. 110-112°C (Lit. 9, 110-112°C).

10.2. Isochinolinium-N-p-tolylimid

3-(4-Methylphenyl)-1,2,3,t-10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbonsäure-dimethylester (61)

5.00 g (18.5 mmol) N-(4-Toluidino)isochinoliniumchlorid (11) wurden in 25 ml Wasser gelöst. Man unterschichtete mit 2.67 g (18.5 mmol) Maleinsäure-dimethylester in 30 ml Methylenchlorid und tropfte bei Raumtemp. unter kräftigem Rühren solange gesättigte Natriumcarbonatlösung zu, bis keine Rotfärbung bei weiterem Zutropfen von Base zu beobachten war. Es wurde noch 2 h bei Raumtemp. gerührt, dann die organische Phase abgetrennt. Die wäß-

rige Phase wurde mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i. Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Ether/Pentan umkristallisiert: 3.41 g (49%) farbloses Pulver von 61 mit Schmp. 130-132°C.

^{1}H-NMR: δ = 2.32 (s, CH_3), 3.13 und 3.68 (2 s, 2 OCH_3), 3.79 (dd, $J_{1,10b}$ = 8.9, $J_{1,2}$ = 7.3, 1-H), 4.29 (d, J = 8.9, 10b-H), 4.78 (d, J = 7.3, 2-H), 5.31 und 6.38 (AX, $J_{5,6}$ = 8.0, 6- und 5-H), 7.26 - 6.68 (m, 8 aromat. H).

10.3. Isochinolinium-N-(4-chlorphenyl)imid

3-(4-Chlorphenyl)-1,2,3,t-10b-tetrahydropyrazolo[5,-1a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbonsäure-dimethylester (62)

Addukt 64 [7] wurde analog Lit. 9 durch Reaktion des Chlorids 12 und Maleinsäure-dimethylester mit wäßr. Natriumcarbonat dargestellt. Aus Methanol kristallisierten 67% farbloses Addukt 62 mit Schmp. 168- 169°C (Lit. 7, 166.5-167°C).

^{1}H-NMR: δ = 3.19 und 3.74 (2 s, 2 OCH_3), 3.83 (dd, $J_{1,10b}$ = 9.0, $J_{1,2}$ = 6.8, 1-H), 4.26 (d, J = 9.0, 10b-H), 4.76 (d, J = 6.8, 2-H), 5.28 und 6.31 (AX, $J_{5,6}$ = 7.9, 6- und 5-H), 7.43 - 6.79 (m, 8 aromat. H).

10.4. Isochinolinium-N-(2-pyridyl)imid

3-(2-Pyridyl)-1,2,3,t-10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbonsäure-dimethylester (148)

Addukt 148 wurde nach Lit. 9 dargestellt. Aus Ether erhielt man 47% farbloses 148 mit Schmp. 138-140°C (Lit. 9, 139-140°C).

11. Die Säurereaktion der Maleinester-Addukte

11.1. Zur Darstellung des "gelben Körpers" und seiner Nebenprodukte

3-Phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester-6-essigsäure-methylester (36)

Tab. 5. Säurereaktion des Maleinester-Addukts 35; Ergänzungen zu Tab. 1

Nr.	35	ml 4.8 M HCl	mg Produkte				
	g	in Methanol	36	Anilin	45	110	57
1	1.00	0.70 [a]	430	68	117	-	-
2	1.00	2.3	244	100	94	-	-
3	1.00	1.1	270	98	110	-	-
4	1.00	0.6	186	20	132	-	-
5	1.00	0.3 [b]	-	-	-	-	-
6	5.00	0.15	-	-	-	-	2.43 g
7	1.00	2.3	229	48	83	117	-
8	1.00	2.3	250	- [c]	-	180	-
9	1.00	2.3	228	- [c]	-	145	-
10	1.00	2.3	256	33	75	50	-

a Trifluoressigsäure; b 47 mg (5%) 35 zurück; c es wurde nicht destilliert

Tab. 5 bietet Ergänzungen zur Tab. 1. Die exemplarischen Versuchsbeschreibungen 11.1.1 und 11.1.2 entsprechen den Versuchen Nr. 1 und 7 der Tab. 5.

11.1.1. Trifluoressigsäure in Methylenchlorid

1.00 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 35 wurden in 20 ml trokkenem Methylenchlorid gelöst und mit 0.70 ml (9.10 mmol) Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit 20 ml Dichlormethan verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt; dabei färbte sich die organische Phase leuchtend gelb. Man wusch mit 50 ml Methylenchlorid, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Einmaliges Umkristallisieren aus Aceton/Pentan lieferte 430 mg (72%) "gelben Körper" 36 mit Schmp. 182-184°C (Lit. 9, 182-184°C); die spektroskop. Daten finden sich bei TEMME [9].

Destillation des Rückstands der Mutterlauge lieferte 68 mg (53%) Anilin (^{1}H-NMR-spektroskopisch und als N,N-Diphenylthioharnstoff, Schmp. 153-154°C, identifiziert) bei 90°C (Bad)/0.001 Torr. Bei 140°C (Bad)/0.001 Torr destillierten 117 mg (43%) Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45). Umlösen aus Ether/Pentan lieferte blaßgelbe Kristalle, Schmp. 47-48°C.

(5) 2.900 mg Subst., 1.43o mg H_2O, 7.604 mg CO_2;
3.095 mg Subst., 0.205 ccm N_2 bei 24°C/736 Torr.

$C_{12}H_{11}NO_2$ (201.2)	Ber.	C 71.63	H 5.51	N 6.96
	Gef.	C 71.51	H 5.52	N 7.37

^{1}H-NMR: δ = 3.65 (s, OCH_3), 4.32 (s, CH_2), 7.4 - 8.5 (m, 6 aromat. H).

MS (60 eV, 30°C): m/e = 201 (57%, M^+), 186 (5%, $M^+ - CH_3$), 170 (16%, $M^+ - OCH_3$), 169 (17%, $M^+ - HOCH_3$), 143 (100%, $C_{10}H_9N^+$), 142 (56%, $M^+ - CO_2CH_3$), 129 (13%, $C_9H_7N^+$), 128 (22%, $M^+ - CH_2CO_2CH_3$), Hochauflösung gef. 143.07343, ber. für $C_{10}H_9N$ 143.07349.

IR (KBr): 1739 sst (C=O), 1625, 1600, 1587 (C=N und aromat. Ringschwing.); 1258 st br., (C-O); weitere Signale abnehm. Stärke 1167, 1334, 1434,1389, 1007; 827, 750 st, 798 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

UV (Ethanol): λ_{max}(log ε) = 218 nm (4.72), 302 (3.78), 394 (2.62).

31.5 mg (0.15 mmol) 45 wurden in 3 ml Ethanol heiß mit 3 ml gesätt. ethanolischer Pikrinsäure versetzt. Nach Erkalten wurden 32.6 mg (50%) leuchtend gelbe Kristalle des Pikrats mit Schmp. 183-184°C (Zers.) erhalten.

(01) 2.914 mg Subst., 0.850 mg H_2O, 5.407 mg CO_2;
3.106 mg Subst., 0.368 ml N_2 bei 25°C/719 Torr.

$C_{18}H_{14}N_4O_9$ (430.3)	Ber.	C 50.24	H 3.28	N 13.02
	Gef.	C 50.64	H 3.26	N 12.84

11.1.2. Methanolischer Chlorwasserstoff

1.00 g (2.74 mmol) 35 wurden in 15 ml Methylenchlorid und 5 ml Methanol gelöst und mit 2.30 ml 4.8 M methanol. HCl (11.0 mmol) versetzt. Man bewahrte 2 h bei Raumtemp. auf, verdünnte mit 20 ml Methylenchlorid und schüttelte mit 30 ml 2 N NH_3 aus. Man trocknete die organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Aus Aceton/Pentan kristallisierten 229 mg (39%) "gelber Körper" 36 mit Schmp. 179-180°C. Nach Einengen der Mutterlauge erhielt man aus Methanol 117 mg (15%) farblose Kristalle von 3-Phenyl-5-[1'-methoxycarbonylmethyl-isochinolyl-(4')]-1,2,3,4,5,t-10b-hexahydro-

pyrazolo[5,1-a]isochinolin-r-1,c-2-dicarbonsäure-dimethylester (110) mit Schmp. 205-207°C.

(17) 3.800 mg Subst., 1.910 mg H_2O, 9.729 mg CO_2;
3.741 mg Subst., 0.256 ccm N_2 bei 23°C/728 Torr.

$C_{33}H_{31}N_3O_6$ (565.6) Ber. C 70.07 H 5.59 N 7.73
Gef. C 69.87 H 5.62 N 7.56

^{1}H-NMR (400 MHz, Abb. 14): δ = 3.10 (dd, $J_{6A,6B}$ = 16.5 und $J_{6A,5}$ = 4.0, 6-H_A), 3.32 (breites s, 2 OCH_3 und 6-H_B), 3.65 (s, OCH_3), 4.12 und 4.35 (AB, J_{gem} = 15.0, diastereotope 1'-CH_2), 4.32 (dd, $J_{1,10b}$ = 10.5 und $J_{1,2}$ = 9.0, 1-H), 4.65 (d, J = 10.5, 10b-H), 5.03 (d, J = 9.0, 2-H), 6.03 (s, breit, 5-H), 6.8 - 8.3 (m, 13 aromat. H), 9.83 (s, 3'-H).

^{13}C-NMR: s.S. 59

MS (60 eV, 200°C): m/e = 565 (3%, M^+), 271 (7%), 269 (8%), 151 (10%), 144 (13%), 129 (10%, $C_9H_7N^+$), 119 (17%), 113 (60%), 93 (100%, $C_6H_5NH_2^+$), 85 (20%), 77 (13%, $C_6H_5^+$), 66 (30%), 44 (73%), 39 (20%), 31 (40%, OCH_3^+).

IR ($CHCl_3$): 1737 sst, 1766 m (C=O); 1491, 1592 st, 1564 schw (aromat. Ringschwing.); 1173 st (C-O); st Banden 1439, 1377 cm^{-1}.

UV (Ethanol): λ_{max}(log ε) = 220 nm (4.78), 278 (3.88), 329 (3.82) und 394 (2.18)

11.1.3. Versuch mit Aufarbeitung durch präparative HPLC

2.00 g (5.48 mmol) 35 wurden in 60 ml Methylenchlorid, 12 ml Methanol und 8 ml 2.7 N methanol. HCl 2 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt, der Rückstand in 20 ml Methylenchlorid aufgenommen und mit 20 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Man zog noch 3 mal mit je 20 ml Methylenchlorid aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel i.Vak. Den gelben Rückstand nahm man in Essigester auf und ließ zur Abtrennung von Verunreinigungen eine kurze Kieselgel-Säule passieren, anschließend wurde eingeengt und mit Cyclohexan/Essigester 2:1 auf 200 ml verdünnt. Trennung mittels präparativer HPLC an Kieselgel bei 50 atm mit Cyclohexan/Essigester 2:1 und 10 ml Produktgemisch je Trennungsgang lieferte 520 mg (44%) 36, 172 mg (67%) Anilin, 200 mg (36%) 45 und 558 mg (36%) 110. Weiterhin wurden 363 mg eines komplexen Gemisches erhalten; 187 mg gingen bei der Aufarbeitung verloren.

11.1.4. Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

2.20 g (10.9 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 24 ml Methanol und 16 ml 2.7 N methanolischer HCl heiß gelöst und filtriert. Nach Vereinigung mit der Lösung von 2.00 g (5.48 mmol) 35 in 10 ml Methylenchlorid bewahrte man 2 d bei -20°C auf und saugte 865 mg (59%) orangegelbes Hydrazon 54 mit Schmp. 163-164°C ab. Umkristallisation aus Essigester lieferte orangegelbe Blättchen von 54 mit Schmp. 164-165°C, ohne Depression mit dem unten beschriebenen authent. Präparat.

(8) 3.187 mg Subst., 0.810 mg H_2O, 4.740 mg CO_2;
3.022 mg Subst., 0.567 ccm N_2 bei 25°C/718 Torr.

$C_9H_8N_4O_6$ (268.19) Ber. C 40.34 H 3.01 N 20.89
Gef. C 40.59 H 2.84 N 20.30

^{1}H-NMR: δ = 3.91 (s, OCH_3),7.09 (s, N=CH), 9.20 (s, 3-H), 9.36 (d, $J_{5,6}$ = 2.5, 6-H), 1016 (d, J = 2.5, 5-H).

IR (KBr): 3295 st, scharf (N-H), 1736 st, scharf (C=O); 1625, 1580 st, scharf (C=N, aromat. Ringschwing.); 1325, 1346, 1518, 1502 sst (NO_2); 1106, 1140 st, 1238, 1433, 1289 m (C-O u.a.); 747, 842, 711, 835 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

Die Mutterlauge wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit 2 N NH_3 alkalisch gemacht und 3 mal mit 70 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel i.Vak. befreit. Destillation des Rückstands lieferte bei 100-110°C (Bad)/16 Torr 205 mg (40%) Anilin und bei 170-180°C (Bad)/0.01 Torr 263 mg (24%) 45.

Zur unabhängigen Synthese von 54 wurden 211 mg (1.07 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 1 ml konz. Schwefelsäure und 1.5 ml Wasser gelöst. Man gab 5 ml Methanol zu und erwärmte auf dem Dampfbad. In die heiße Lösung wurden 450 mg (3.36 mmol) Dimethoxyessigsäure-methylester eingetragen. Beim Erkalten schieden sich 105 mg (37%) orangegelbe Kristalle ab, die aus Essigester umkristallisiert wurden. Schmp. 164-165°C.

11.2. Überführung der Maleinester-Addukte in ihre offenkettigen Isomeren

11.2.1. 2-Anilino-3-(1isochinolyl)bernsteinsäure-dimethylester (57)

5.00 g (13.7 mmol) 35 wurden in 200 ml Methylenchlorid gelöst und mit 1.0 ml 4.0 N methanolischer HCl versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. schüttelte man mit 100 ml 2 N NH_3 aus. Dabei färbte sich die organische Phase kurzzeitig dunkelrot, um dann eine gelbbraune Färbung anzunehmen. Man zog einmal mit 100 ml Methylenchlorid aus, trocknete über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Umkristallisieren aus Benzol lieferte 2.43 g (49%) farbloses Pulver mit Schmp. 140-141°C. Wiederholtes Umkristallisieren aus Methanol änderte den Schmp. nicht.

Analytische HPLC an Kieselgel mit Essigester/Hexan 1:6 bei 50 atm mit einem Durchfluß von 1 ml/min zeigte 2 Substanzen mit Retentionszeiten 22.5 und 23.5 min. Wegen der geringen Löslichkeit des Gemisches im Fließmittel konnte die Trennung von 57A und 57B nicht im präparativen Maßstab durchgeführt werden.

(148) 3.517 mg Subst., 1.780 mg H_2O, 8.945 mg CO_2;
2.980 mg Subst., 0.210 ccm N_2 bei 24°C/724 Torr.

$C_{21}H_{20}N_2O_4$ (364.40) Ber. C 69.22 H 5.53 N 7.69
Gef. C 69.41 H 5.66 N 7.72

Molmasse 365 (dampfdruckosmometr. in C_6H_6).

^{1}H-NMR (C_6D_6, 400 MHz, Abb.4): δ_A = 3.35, 3.38 (2 s, 2 OCH_3), 4.65 (d, $J_{N,2}$ = 10.25, NH), 5.53 (d, $J_{2,3}$ = 7.75, 3-H), 5.78 (dd, J = 7.75 und 10.25, 2-H), 8.20 (d, 1 Ar-H), 8.39 (d, $J_{3',4'}$ = 5.8,

3'-H). δ_B = 3.21, 3.22 (2 s, 2 OCH_3), 5.63 - 5.55 (m, 2-H, 3-H, NH), 7.4 -6.6 (m, 9 Ar-H, von A-Signalen nicht zu separieren), 7.89 (m, 1 Ar-H), 8.31 (d, $J_{3',4'}$ = 5.8, 3'-H).

^{13}C-NMR (Abb. 8): δ_A steht jeweils vor δ_B. δ = 172.8, 172.4, 170.8 (3 s, 4 C=O), 154.1, 155.0 (2 s, C-1'), 146.5, 147.2 (2 s, C-1"), 129.0, 127.2 (2 s, C-8a'), 136.5 (s, C-4a'), 141.4, 141.3 (2 d, C-3'), 127.5, 127.7 (2 d, C-7'), 118.5, 118.3 (2 d, C-4"), 113.9, 114.0 (2 d, C-2"), 130.9, 129.1, 124.2, 120.6, 120.0 (5 aromat. d), 58.5, 58.2, 50.9 (3 aliphat. d), 52.4, 52.2 (2 q, 4 OCH_3).

MS (70 eV, 80°C): m/e = 364 (1%, M^+), 271 (8%, $M^+ - C_6H_5NH_2$), 201 (32%, $C_{12}H_{11}NO_2^+$), 180 (10%), 169 (13%, $C_{11}H_7NO^+$), 163 (25%, $C_6H_5N{=}CHCO_2CH_3^+$), 143 (50%, $C_{10}H_9N^+$), 115 (50%), 104.0495 (100%, ber. 104.0545 für $C_6H_5NCH^+$), 93 (27%, $C_6H_5NH_2^+$), 77 (87%, $C_6H_5^+$).

IR (CCl_4): 3410 schw, br (N-H); 1741 sst (C=O); 1606, 1506 st, 1555 schw (aromat. Ringschwing.); 1437 cm^{-1} st.

UV (Ethanol): λ_{max}(log ε) = 218 nm (4.68), 322 (3.55).

Für den H,D-Austausch wurden 930 mg (2.55 mol) 57 in 15 ml Methan-[D]-ol gelöst und 5 h zum Rückfluß erhitzt. Nach dem Erkalten schieden sich 715 mg (77%) farblose Nadeln von 57- ND mit Schmp. 141-142°C ab. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte keine Veränderung des Diastereomerenverhältnisses.

^{1}H-NMR (C_6D_6, 400 MHz, Abb. 5): δ = 3.174, 3.171 (2 s, 2 OCH_3), 3.21, 3.23 (2 s, 2 OCH_3), 5.53 und 5.71 (AB, J = 7.5, 1- und 2-H), 5.57 (A_2, 1- und 2-H), 6.6 - 7.4 (m, je 9 aromat. H), 7.89 und 8.25 (2 m, 2 aromat. H), 8.31 und 8.38 (2 d, beide J = 5.8, 3'-H).

IR (CCl_4): 2510 sschw, br (N-D); 1736 cm^{-1} sst, br (C=O).

Basenkatalysierte Äquilibrierung. 205 mg (0.56 mmol) 57 und 6.0 mg (0.11 mmol) Natriummethanolat wurden in 3 ml Methan-[D]ol 3 h unter Rückfluß erhitzt. Die orangegelbe Lösung wurde nach Erkalten auf 5 ml D_2O gegossen und 4 mal mit je 10 ml absol. Methylenchlorid extrahiert. Die dunkelrote Lösung wurde über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus absol. Benzol umkristallisiert. Man erhielt 102 mg (50%) farblose Kristalle von $[D_2]$-57 mit Schmp. 133-136°C.

^{1}H-NMR (C_6D_6, 80 MHz, Abb. 6): δ = 3.18 und 3.25 (2 s, 4 OCH_3), 5.69 und 5.34 (2 s, 1-H), 6.5 - 8.4 (m, je 11 aromat. H).

MS (70 eV, 120-130°C): m/e = 366 (1%, M^+), 271 (10%, $M^+ - C_6H_5ND_2$), 203 (25%, $C_{12}H_9D_2NO_2^+$), 163 (40%, $C_6H_5N{=}CHCO_2CH_3^+$), 104 (100%, $C_6H_5NCH^+$), 95 (55%, $C_6H_5ND_2^+$).

11.2.2. 2-(p-Toluidino)-3-(1-isochinolyl)bernsteinsäure-dimethylester (63)

1.03 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 61 in 40 ml Methylenchlorid wurden mit 0.2 ml 4.0 N methanolischer HCl versetzt. Man bewahrte die Lösung 2 h bei Raumtemp. auf und schüttelte anschließend mit 30 ml 2 N NH_3 aus. Dabei färbte sich die organische Phase kurzzeitig dunkelrot. Es wurde mit 30 ml Methylenchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach Einengen i.Vak. wurde der gelbbraune Rückstand aus Methanol/Ether umkristallisiert. Man erhielt 44o mg (43%) bräunliche Kristalle von 63 mit Schmelzbereich 98-115°C. Umkristallisieren aus Ether lieferte 390 mg (38%) farbloses Pulver mit Schmelzbereich 116-125°C. Analytische HPLC

an Zorbax-Sil mit Essigester/Hexan 1:6 bei 50 atm mit Durchfluß von 1 ml/min zeigte 2 Zonen nahezu gleicher Fläche nach 27.5 und 28.5 min (Abb. 12). Aufgrund der geringen Löslichkeit des Substanzgemisches konnte die Trennung nicht im präparativen Maßstab wiederholt werden.

(B II) 3.595 mg Subst., 1.890 mg H_2O, 9.189 mg CO_2;
3.155 mg Subst., 0.214 ccm N_2 bei 23°C/734 Torr.

$C_{22}H_{22}N_2O_4$ (378.43) Ber. C 69.83 H 5.86 N 7.40
Gef. C 69.76 H 5.86 N 7.55

^{1}H-NMR ($CDCl_3$): δ = 2.15 (s, CH_3); 3.51, 3.61 sowie 3.49, 3.54 (4 s, 2 OCH_3 von Haupt- und Mindermenge), 4.56 - 4.26 (m, NH), 5.54 - 5.09 (m, 3-H und 2-H), 6.87 und 6.53 (AA'BB', J = 9.0, 2-, 3- sowie 5-, 6-H von p-Tolyl), 8.5 - 7.3 (m, 6 aromat. H). (C_6D_6): Abb. 11.

MS (18 eV, 100°C): m/e = 378 (1%, M^+), 271 (17%, $M^+ - CH_3C_6H_4NH_2$, 72), 201 (72%, $C_{12}H_{11}NO_2^+$, 69), 177 (67%, $C_{10}H_{11}NO_2^+$, 68), 143 (33%, $C_{10}H_9N^+$), 118 (100%, $CH_3C_6H_4NCH^+$, 67), 107 (89%, $CH_3C_6H_4NH_2^+$).

11.2.3. 2-(4-Chloranilino)-3-(1-isochinolyl)bernsteinsäure-dimethylester (64)

2.10 g (5.28 mmol) Maleinester-Addukt 62 in 80 ml Methylenchlorid wurden mit 0.4 ml 4.0 N methanolischer HCl versetzt und 2 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend wurde mit 40 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt, wobei sich die organische Phase tiefrot färbte; nach wenigen min verschwand die Rotfärbung. Es wurde mit 50 ml Methylenchlorid gewaschen und über Magnesiumsulfat getrocknet. Nach

Einengen i.Vak. und Umkristallisieren aus Methanol erhielt man 1.32 g (63%) farbloses 64 mit Schmp. 139-140°C.

(B III 2.) 3.913 mg Subst., 1.670 mg H_2O, 9.070 mg CO_2;
3.178 mg Subst., 0.204 ccm N_2 bei 24°C/734 Torr.

$C_{21}H_{19}N_2O_4Cl$ (398.85) Ber. C 63.24 H 4.80 N 7.02
Gef. C 63.26 H 4.78 N 7.13

^{1}H-NMR ($CDCl_3$, Abb. 13): δ = 3.58, 3.65 (2 s, 2 OCH_3), 4.71 (d, X-Teil von ABX-Teilspektr., J_{AX} = 8.5, NH), 5.21 und 5.09 (AB-Teil von ABX-Teilspektr., J_{AB} = 7.5, 2- und 3-H), 6.54 und 6.98 (AA'BB', J = 9.0, C_6H_5Cl), 8.2 -7.4 (m, 5 aromat. H), 8.38 (d, J = 5.6, 3'-H).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$): δ = 172.5 und 170.8 (2 s, 2 C=O), 153.9 (s, C-1'), 145.2 (s, C-1"), 136.4 (s, C-4a'), 127.1 (s, C-4"), 123.1 (s, C-8a'), 141.5, 130.1, 128.9, 127.8, 127.6, 124.1, 120.7 und 115.0 (8 aromat. d), 58.3 und 52.5 (2 aliphat. d), 52.3 und 52.1 (2 q, 2 OCH_3).

MS (18 eV, 150°C): m/e = 398 (1%, M^+), 271 (1%, M^+- $C_6H_4ClNH_2$, 72), 201 (100%, $C_{12}H_{11}NO_2^+$, 69), 143 (50%, $C_{10}H_9N^+$), 138 (57%, $ClC_6H_4NCH^+$, 67), 127 (21%, $ClC_6H_4NH_2^+$).

IR (CCl_4): 3410 schw, br (N-H, auch H_2O?); 1735 sst, br (C=O); 1503 st, 1603 m, 1627, 1560 schw (C=N und aromat. Ringschwing.); 1436 cm^{-1} st. Bei der ND-Verbindung 2535 cm^{-1} schw, br.

12. Chemie des 2-Anilino-3-(1-isochinolyl)bernsteinsäure-dimethylesters (57)

12.1. Säurespaltung

a. 500 mg (1.37 mmol) 57 wurden in 15 ml Methylenchlorid und 3 ml Methanol gelöst. Man gab 2 ml 4.0 N methanolische HCl zu und bewahrte 2 h bei Raumtemp. auf. Anschließend wurde mit 15 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Man zog 3 mal mit je 30 ml Methylenchlorid aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Destillation lieferte 92 mg (72%) Anilin bei 80°C/0.001 Torr und 218 mg (79%) Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45) bei 130-140°C/0.001 Torr.

b. 500 mg (1.37 mmol) 57 gab man zur Lösung von 272 mg (1.37 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 10 ml 4.0 N methanolischer HCl. Nach 30 min bei Raumtemp. schieden sich hellgelbe Blättchen des Hydrazons 54 ab. Nach 15 h wurden 278 mg (76%) 54 mit Schmp. 163-164°C isoliert.

Die Mutterlauge wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen, mit 2 N NH_3 neutralisiert und 3 mal mit 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet, das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand destilliert. Man erhielt 98 mg (77%) Anilin bei 80°C/0.001 Torr und 181 mg (66%) 45 bei 130-140°C/0.001 Torr.

12.2. Reaktion mit Phenylisocyanat

1,3-Diphenyl-5[(1-isochinolyl)methoxycarbonylmethyl]-imidazolin-2,4-dion (60)

486 mg (1.34 mmol) 57 und 0.15 ml (1.38 mmol) Phenylisocyanat in 3 ml Methylenchlorid wurden 4 Wochen bei Raumtemp. aufbewahrt. Es hatten sich 425 mg (72%) farblose Kristalle des Hydantoins 60 mit Schmp. 224-225°C abgeschieden. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Mutterlaugen-Rückstands zeigte die Signale von Methanol, Diphenylharnstoff und wenig 60.

(252 III) 5.408 mg Subst., 2.250 mg H_2O, 14.283 mg CO_2;
3.068 mg Subst., 0.267 ccm N_2 bei 27°C/728 Torr.

$C_{27}H_{21}N_3O_4$ (451.48) Ber. C 71.83 H 4.69 N 9.31
Gef. C 72.03 H 4.66 N 9.49

^{1}H-NMR (Abb. 10): δ = 3.73 (s, OCH_3), 5.21 und 5.64 (AB, J = 5.0, 2 H), 7.9 - 6.9 (m, 15 aromat. H), 8.39 (d, J = 5.5, 3'-H).

MS (70 eV, 200°C): m/e = 451 (19%, M^+), 420 (5%, $M^+ - OCH_3$), 392 (100%, $M^+ - CO_2CH_3$), 341 (m^*, 451 und 392), 225.5 (2%, M^{2+}).

IR (KBr): 1717 sst, 1779 m (C=O, Ester, Diacylimid); 1500 st, 1600 m, 1623, 1565 schw (C=N und aromat. Ringschwing.); 1415 sst; 753, 761 st, 693, 651, 826 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

12.3. Unabhängige Synthese

a. Man gab 1.17 g (5.82 mmol) Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45) zu 15 ml einer 0.5 M Lösung (7.50 mmol) von Glyoxylesteranil (50) in Benzol und bewahrte die Lösung 5 d bei Raumtemp. auf. Die blaßgelbe Lösung wurde mit einer Spatelspitze

Ammoniumchlorid versetzt und 4 h auf 60°C erhitzt. Nach Erkalten wurde mit 50 ml Wasser ausgeschüttelt, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Aus Methanol kristallisierten 551 mg (27%) farblose Kristalle des Bernsteinesters 57 mit Schmp. 133-136°C. Wiederholtes Umlösen aus Methanol lieferte 480 mg von 57 mit Schmp. 140-141°C. Der Misch-Schmp. mit authent. Material zeigte keine Depression.

b. 2-Anilino-3-(1-isochinolyl)bernsteinsäure-1-butyl-4-methylester (66)

205 mg (1.00 mmol) 45 und 1.0 ml einer 1.0 M Lösung (1.0 mmol) von Glyoxylsäure-butylester-anil (65) in Benzol wurden in 10 ml Benzol 3 h unter Argon zum Rückfluß erhitzt. Nach 2 d bei Raumtemp. wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt und der Rückstand mit Essigester an Kieselgel chromatographiert. Man erhielt als erste Fraktion 275 mg (68%) 66 als farbloses Öl. Das ^{1}H-NMR-Spektrum zeigte ein nahezu 1:1-Gemisch der Diastereomeren.

(354 II) 4.538 mg Subst., 2.800 mg H_2O, 11.780 mg CO_2;
2.829 mg Subst., 0.190 ccm N_2 bei 25°C/712 Torr.

$C_{24}H_{26}N_2O_4$ (406.48) Ber. C 70.92 H 6.45 N 6.89
Gef. C 70.82 H 6.90 N 7.21

^{1}H-NMR: δ = 0.52 - 1.81 (m, 7 aliphat. H), 3.57, 3.62 (2 s, 2 OCH_3), 3.77 - 4.18 (m, OCH_2), 5.11 - 6.10 (m, 3 H), 6.51 - 8.16 (m, 10 aromat. H), 8.48 (d, J = 6.0, 3'-H).

MS (70 eV, 130-140°C): m/e = 406 (3%, M^+), 347 (6%, $M^+ - CO_2CH_3$), 337 (11%), 313 (6%, $M^+ - C_6H_5NH_2$, 77), 309 (11%), 305 (2%, $M^+ - CO_2C_4H_9$), 240 (3%), 221 (11%), 205 (21%, $C_6H_5N{=}CHCO_2C_4H_9^+$, 75),

201 (56%, $C_{12}H_{11}NO_2^+$), 169 (20%, $C_{11}H_7NO^+$), 143 (34%, $C_{10}H_9N^+$), 115 (24%), 104 (56%, $C_6H_5NCH^+$, 67), 93 (100%, $C_6H_5NH_2^+$).

IR (KBr): 3400 schw (N-H); 1734 sst, br (C=O); 1605, 1503 cm^{-1} st (aromat. Ringschwing.).

12.4. Verwendung als Quelle für Glyoxylsäure-methylester-anil

12.4.1. Reaktion mit Maleinester-Addukt 35

500 mg (1.37 mmol) 35 und 500 mg (1.37 mmol) 57 in 15 ml Methylenchlorid und 3 ml Methanol wurden mit 2.0 ml 4 N methanol. HCl versetzt und 2 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Es wurde mit 30 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen i.Vak. kristallisierten aus Aceton/Pentan 354 mg (60%) "gelber Körper" 36 mit Schmp. 182-184°C. Destillation des Rückstands ergab 136 mg Anilin ("107%") bei 80°C/0.001 Torr und 225 mg (80%) 45 bei 130-140°C/0.001 Torr.

12.4.2. Reaktion mit Fumarester-Addukt 20

1.00 g (2.74 mmol) 20 und 915 mg (2.51 mmol) 57 in 10 ml Methylenchlorid versetzte man mit 4.0 ml 4 N methanol. HCl. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt; dabei färbte sich die organische Phase leuchtend gelb. Es wurde 2 mal mit je 30 ml Methylenchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Der Rückstand wurde aus Aceton/Pentan umkristallisiert. Man erhielt 280 mg (26%) 36 in leuchtend gelben Kristallen mit Schmp. 183-184°C. Es gelang nicht, aus der Mutterlauge weiteres 36 zu kristallisieren. Es wurde kein Hydrazoumlagerungs-Produkt 24 gefunden.

12.4.3. Reaktion mit N-Methylpyrrol

2-(1-Methyl-2-pyrryl)-N-phenylglycin-methylester (83). 2.00 g (5.48 mmol) 57 wurden in 10 ml N-Methylpyrrol heiß gelöst und mit 2 ml Eisessig versetzt. Nach 3 h bei Raumtemp. wurde in 30 ml Wasser gegossen, mit 2 N NH_3 alkalisch gemacht und 2 mal mit je 30 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde i.Vak. eingeengt. Das dunkelgrüne Öl wurde an Kieselgel mit Ether/Pentan 3:1 chromatographiert. Als erste Fraktion erhielt man 902 mg (67%) 83 als hellgelbes Öl. Aus Ether/Pentan kamen farblose Kristalle von 83 mit Schmp. 82 - 83°C. Bei der Chromatographie erhielt man als zweite Fraktion 369 mg (18%) Ausgangsmaterial 57.

(364 II) 4.098 mg Subst., 2.460 mg H_2O, 10.320 mg CO_2;
3.497 mg Subst., 0.363 ccm N_2 bei 25°C/723 Torr.

$C_{14}H_{16}N_2O_2$ (244.29) Ber. C 68.83 H 6.60 N 11.47
Gef. C 68.73 H 6.72 N 11.31

^{1}H-NMR: δ = 3.48 (s, NCH_3), 3.60 (s, OCH_3), 4.42 (s, breit, NH), 5.07 (s, 2-H), 5.9 - 7.2 (m, 8 aromat. H).

^{13}C-NMR: δ = 171.8 (s, C=O), 146.2 (s, C-1 von Phenyl), 127.5 (s, C-2 von Pyrrol), 129.2 (d, C-5 von Pyrrol), 123.5 (d, C-3 von Phenyl), 118.4 (d, C-4 von Phenyl), 113.3 (d, C-2 von Phenyl), 108.2 und 107.1 (2 d, C-3 und C-4 von Pyrrol), 53.9 (d, C-2), 52.3 (q, OCH_3), 33.7 (q, NCH_3).

MS (70 eV, 50°C): m/e = 244 (32%, M^+), 185 (100%, $M^+ - CO_2CH_3$), 152 (100%, $M^+ - C_6H_5NH$), 104 (16%, $C_6H_5NCH^+$), 92 (16%, $C_6H_5NH^+$), 77 (16%, $C_6H_5^+$).

IR (KBr): 3400 st, scharf (N-H); 1741 sst (C=O); 1598, 1603 sst (aromat. Ringschwing.); 1213 sst (C-O); 724, 757 st, 696 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

12.5. Erfolglose Umsetzungen des ringgeöffneten Isomeren $C_{21}H_{20}N_2O_4$ 57

a. Acetanhydrid. 760 mg (2.09 mmol) 57 wurden in 10 ml trockenem Pyridin bei 0°C mit 2.0 ml (21.2 mmol) Acetanhydrid versetzt. Man ließ auf Raumtemp. kommen und bewahrte 1 h bei Raumtemp. auf. Anschließend wurde auf 100 ml Eiswasser gegossen und 2 mal mit je 40 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat und Einengen i.Vak. kristallisierten aus Aceton 270 mg (35%) 57 mit Schmp. 139-140°C. Aus der Mutterlauge wurde kein weiteres Reaktionsprodukt isoliert.

b. Acetylchlorid. Unter Eiskühlung und kräftigem Rühren wurde eine Lösung von 261 mg (0.72 mmol) 57 in 5 ml trockenem Pyridin langsam zur Mischung aus 10 ml absol. Pyridin und 4 ml Acetylchlorid getropft. Der Kolbeninhalt verfestigte sich augenblicklich. Man ließ auf Raumtemp. kommen und gab tropfenweise Wasser zu. Die dunkelbraune Lösung wurde auf 100 ml Wasser gegossen, mit 2 N NH_3 neutralisiert und 4 mal mit je 50 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Es gelang nicht, aus dem schwarzbraunen Rückstand ein definiertes Reaktionsprodukt zu isolieren.

c. Methyliodid. Die Lösung 364 mg (1.00 mmol) 57 in 3 ml Methylenchlorid, 20 ml Methanol und 1.0 ml Methyliodid rührte man 1 d mit 1.00 g Kaliumhydrogencarbonat [43] bei Raumtemp.; die orangefarbene

Suspension wurde i.Vak. eingeengt und mit Wasser/Methylenchlorid aufgearbeitet. Umkristallisation des roten Rückstands aus Methanol lieferte 203 mg (56%) farblose Kristalle von 57 mit Schmp. 141-142°C. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des tiefroten Rückstands aus der Mutterlauge ließ auf kein weiteres definiertes Reaktionsprodukt schließen.

316 mg (0.87 mmol) 57 lösten sich in 5 ml Methyliodid. Nach 1 Woche bei Raumtemp. wurde die dunkelbraune Lösung mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 10 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Man zog 3 mal mit je 10 ml Methylenchlorid aus, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Aus dem schwarzen Rückstand wurde kein definiertes Produkt isoliert oder im ^{1}H-NMR-Spektrum nachgewiesen.

13. Synthese und Tautomerie des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters (45)

13.1. Synthese

Die Dehydrierung von 1-Methyl-3,4-dihydroisochinolin [116] lieferte 1-Methylisochinolin [33]. 3.54 g (24.7 mmol) 1-Methylisochinolin in 10 ml absol. THF wurden unter Argon bei -78°C der Lösung von 30.0 mmol Lithium-diisopropylamid (LDA) in 10 ml Ether, bereitet aus 3.03 g (30.0 mmol) Diisopropylamin und 0.21 g (30.0 mmol) Lithium, zugetropft. Die dunkelrote Suspension wurde 15 min bei -78°C gerührt, dann langsam mit 2.34 g (24.8 mmol) Chlorameisensäure-methylester versetzt. Die anfangs dunkelgrüne Lösung nahm nach beendeter Zugabe des Acylierungsmittels eine orangegelbe Farbe an. Man rührte noch 30 min bei Raumtemp., gab 5 ml Wasser zu und engte i.Vak. ein. Der Rückstand wurde in 100 ml Benzol aufge-

nommen und 2 mal mit je 100 ml Wasser ausgeschüttelt. Anschließend schüttelte man 3 mal mit 20 ml 2 N HCl aus, neutralisierte die vereinigten salzsauren Phasen mit 2 N NH_3 und zog 3 mal mit je 50 ml Methylenchlorid aus. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde das Lösungsmittel i.Vak. entfernt. Bei 130-140°C (Kugelrohr)/ 0.001 Torr destillierten 1.99 g (40%) Isochinolin-1-essigsäure-methylester (45). Die spektroskopischen Daten von 45 sind unter 11.1.1 (S. 111/112) aufgeführt.

13.2. 1-Methoxycarbonylmethylen-2-methyl-1,2-dihydroisochinolin (56)

1.23 g (6.12 mmol) 45 wurden in 3 ml Benzol mit 1.85 g (13.1 mmol) Methyliodid versetzt. Die Lösung wurde über Nacht auf 40°C erwärmt; nach Erkalten saugte man 1.88 g (89%) hellgelbes Iodmethylat 55 mit Schmp. 183-184°C ab.

(101) 5.612 mg Subst., 2.080 mg H_2O, 9.314 mg CO_2;
5.256 mg Subst., 0.186 ccm N_2 bei 25°C/730 Torr.

$C_{13}H_{14}NO_2I$ (343.16)	Ber.	C 45.50	H 4.11	N 4.08
	Gef.	C 45.29	H 4.15	N 3.89

340 mg (1.08 mmol) Iodid 55 wurden in 10 ml Methylenchlorid suspendiert und mit 10 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Die organische Phase färbte sich dabei leuchtend gelb. Man zog noch 2 mal mit je 10 ml Methylenchlorid aus, trocknete die organischen Phasen über Magnesiumsulfat und engte i.Vak. ein. Der orangegelbe Rückstand destillierte bei 110°C (Kugelrohr)/0.001 Torr. Man erhielt 227 mg (97%) 56 als leuchtend gelbes Öl.

(171) 3.606 mg Subst., 2.030 mg H_2O, 9.618 mg CO_2;
2.960 mg Subst., 0.184 ccm N_2 bei 24°/719 Torr.

$C_{13}H_{13}NO_2$ (215.25) Ber. C 72.54 H 6.09 N 6.51
Gef. C 72.79 H 6.30 N 6.79

^{1}H-NMR: δ = 3.53 (s, breit, NCH_3), 3.70 (s, OCH_3), 5.27 (s, 1 Vinyl-H), 6.28 und 6.78 (2 d, $J_{3,4}$ = 7.0, 4-H und 3-H), 7.0 - 7.5 (m, 4 aromat. H).

UV (Ethanol): $\lambda_{max}(\log \varepsilon)$ = 394 nm (4.10)

Berechnung des Enamin-ß-carbonester-Tautomerie-Gleichgewichts des Isochinolin-1-essigsäure-methylesters (45):

Molare Extinktion von 45 (Ethanol) bei 394 nm: 403
Molare Extinktion von 56 (Ethanol) bei 394 nm: 12 200

Unter der Annahme identischer Extinktionen von 56 und 43 errechnen sich daraus 3.3% 43 im Gleichgewicht mit 45. Die Gleichgewichtskonstante beträgt c_{45}/c_{43} = 30.3.

14. Kondensationen der 3-Phenyl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo-[5,1-a]isochinoline mit Elektrophilen

14.1. Glyoxylsäure-ester und Anil

1.00 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 35 wurden in 10 ml Methylenchlorid gelöst und unter Stickstoff mit 2.43 g (27.6 mmol) frisch bereitetem Glyoxylsäure-methylester versetzt. Man gab 4.0 ml 4 N methanol. HCl zu und bewahrte 2 h bei Raumtemp. auf. Anschließend wurde mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt und mit 2 mal 30 ml Methylenchlorid ausgezogen.

Nach Entfernen des Lösungsmittels kristallisierten aus Aceton/Pentan 595 mg (50%) "gelber Körper" 36 mit Schmp. 183-184°C.

6-Butoxycarbonylmethyl-3-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (111)

a. Zu 1.00 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 35 in 10 ml Methylenchlorid gab man unter Argon 3.60 g (28.0 mmol) Glyoxylsäure-butylester; man versetzte mit 4.0 ml 4 N methanol. HCl. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt; dabei färbte sich die organische Phase leuchtend gelb. Es wurde 2 mal mit je 30 ml Methylenchlorid gewaschen, über Magnesiumsulfat getrocknet und i.Vak. eingeengt. Aus Aceton/Pentan kristallisierten 797 mg (63%) leuchtend gelbes 111 mit Schmp. 128-129°C.

(V 17) 4.682 mg Subst., 2.460 mg H_2O, 11.600 mg CO_2;
5.817 mg Subst., 0.306 ccm N_2 bei 24°C/727 Torr.

$C_{26}H_{28}N_2O_6$ (464.52) Ber. C 67.23 H 6.08 N 6.03
Gef. C 67.61 H 5.88 N 5.78

^{1}H-NMR: δ = 0.61 - 1.21 (m, 7 aliphat. H), 3.50 (s, CH_2), 3.58, 3.75 (2 s, 2 OCH_3), 4.03 (t, J = 6.5, OCH_2), 5.08 (s, 2-H), 6.90 - 7.68 (m, 10 aromat. H).

b. 1.00 g (2.74 mmol) Fumarester-Addukt 20 und 3.60 g (28.0 mmol) Glyoxylsäure-butylester wurden analog umgesetzt. Man erhielt 210 mg (16%) gelbes 111 mit Schmp. 128-129°C.

c. 2.00 g (5.48 mmol) Maleinester-Addukt 35 wurden in 20 ml Methylenchlorid mit 10 ml (10.0 mmol) 1 M benzolischem Glyoxylsäure-butylester-anil (65) versetzt. Man gab 1.5 ml Trifluoressig-

säure zu und arbeitete nach 2 h bei Raumtemp. wie üblich auf. Aus Aceton/Pentan kamen 1.96 g (75%) 111 mit Schmp. 128-129°C.

d. 10.0 ml (10.0 mmol) 1 M benzolisches Anil 69 wurde mit 1.85 g (13.0 mmol) Methyliodid und 2.00 g (5.48 mmol) Maleinester-Addukt 35 versetzt; bei Zugabe von 4 ml Methylenchlorid wurde restliches 35 gelöst. Nach 15 h bei Raumtemp. wurde mit 20 ml Benzol verdünnt und mit 20 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Nach Trocknen über Magnesiumsulfat wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Aceton umkristallisiert. Man erhielt 1.27 g (49%) gelbe Kristalle von 111 mit Schmp. 128-129°C.

14.2. N-(Methoxycarbonylmethylen)piperidiniumchlorid (115)

3-Phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester-6-essigsäure-methylester (36)

a. 2.00 g (5.48 mmol) Maleinester-Addukt 35 in 20 ml trockenem Methylenchlorid wurden unter Stickstoff mit 1.90 g (9.95 mmol) Iminiumsalz 115 versetzt; die Lösung war nach wenigen Minuten tiefgelb. Man bewahrte 24 h bei Raumtemp. auf, verdünnte mit 10 ml Methylenchlorid und schüttelte mit 20 ml 2 N NH_3 aus. Letzteres wurde 2 mal mit 20 ml Methylenchlorid ausgezogen; aus dem Rückstand der organischen Phase kristallisierten mit Aceton/Pentan 1.80 g (76%) "gelber Körper" 36, Schmp. 182-184°C.

b. 250 mg (1.31 mmol) Iminiumsalz 115 und 476 mg (1.31 mmol) Fumarester-Addukt 20 wurden in 20 ml Methylenchlorid analog umgesetzt. Nach 3 d isolierte man 260 mg (46%) 36 mit Schmp. 182-184°C.

1-Cyan-3-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-2-carbonsäure-methylester-6-essigsäure-methylester (119)

916 mg (2.77 mmol) cis-3-Cyanacrylsäure-methylester-Addukt 117 in 20 ml trockenem Methylenchlorid wurden mit 530 mg (2.77 mmol) 115 versetzt und bei Raumtemp. aufbewahrt. Die tiefgelbe Lösung wurde mit 2 N NH_3 und Methylenchlorid aufgearbeitet. Aus Aceton/Pentan erhielt man 265 mg (24%) tiefgelbe Kristalle von 119 mit Schmp. 122-124°C.

(344) 3.958 mg Subst., 1.770 mg H_2O, 9.956 mg CO_2;
3.830 mg Subst., 0.367 ccm N_2 bei 25°C/721 Torr.

$C_{23}H_{19}N_3O_4$ (401.42) Ber. C 68.82 H 4.77 N 10.47
Gef. C 68.65 H 5.00 N 10.41

^{1}H-NMR: δ = 3.45 (s, CH_2), 3.58, 3.76 (2 s, 2 OCH_3), 4.80 (s, 2-H), 6.67 - 8.53 (m, 10 aromat. H).

IR (KBr): 2182 sst, scharf (CN); 1741 sst, 1759 st (C=O); 1559 sst, 1495, 1635 cm^{-1} st (C=N und Ringschwing.).

1-Cyan-3-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-6-essigsäure-methylester (120)

314 mg (1.15 mmol) Acrylnitril-Addukt 118 in 3 ml trockenem Methylenchlorid wurden mit 220 mg (1.15 mmol) 115 versetzt. Nach 5 h wurde die tiefgelbe Lösung mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und wie üblich mit Ammoniak aufgearbeitet. Aus Aceton/Pentan erhielt man 173 mg (44%) leuchtend gelbe Kristalle von 120 mit Schmp. 154-155°C.

(368) 3.667 mg Subst., 1.680 mg H_2O, 9.894 mg CO_2;
3.112 mg Subst., 0.350 ccm N_2 bei 25°C/723 Torr.

$C_{21}H_{17}N_3O_2$ (343.39) Ber. C 73.45 H 4.99 N 12.24
Gef. C 73.63 H 5.13 N 12.25

^{1}H-NMR: δ = 3.47 (s, CH_2), 3.65 (s, OCH_3), 4.62 (s, 2-CH_2), 6.81 - 7.57 (m, 10 aromat. H).

14.3. 4-Nitrobenzaldehyd und N-Benzyliden-methylamin

6-(4-Nitrobenzyl)-3-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (112)

Die Lösung von 1.00 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 35 und 1.00 g (6.62 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd in 20 ml trockenem Methylenchlorid wurde mit 0.7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h arbeitete man die gelbe Lösung wie üblich mit Ammoniak und Methylenchlorid auf. Aus Methanol kamen 634 mg (47%) tiefgelbe Kristalle von 112 mit Schmp. 185-186°C.

(215) 4.825 mg Subst., 2.010 mg H_2O, 11.970 mg CO_2;
3.145 mg Subst., 0.260 ccm N_2 bei 25°C/723 Torr.

$C_{28}H_{22}N_3O_6$ (497.51) Ber. C 67.60 H 4.66 N 8.45
Gef. C 67.70 H 4.66 N 8.30

^{1}H-NMR: δ = 3.63, 3.83 (2 s, 2 OCH_3), 4.00 (s, CH_2), 5.08 (s, 2-H), 6.81 - 8.25 (m, 14 aromat. H).

IR (KBr): 1743 sst (C=O, gesätt.); 1677 sst (C=O, Enamin-ß-carbonester); 1490 st, 1601 m (Ringschwing.); 1525 st, br, 1346 st (NO_2); 1200 sst, br (C-O); 763, 755, 694 st, 738 cm^{-1} m (aromat. Ringschwing.).

6-Benzyl-3-phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (113)

1.00 g (2.74 mmol) Maleinester-Addukt 35 wurden in 20 ml trokkenem Methylenchlorid mit 560 mg (4.20 mmol) Benzyliden-methylamin versetzt. Man gab 0.37 ml Trifluoressigsäure zu und arbeitete nach 2 h wie üblich auf. Aus Methanol/Ether kamen 318 mg (26%) gelbe Kristalle von 113 mit Schmp. 152-153°C.

(164) 3.064 mg Subst., 1.480 mg H_2O, 8.340 mg CO_2;
3.035 mg Subst., 0.176 ccm N_2 bei 28°C/730 Torr.

$C_{28}H_{23}N_2O_4$ (451.50) Ber. C 74.49 H 5.13 N 6.20
Gef. C 74.28 H 5.41 N 6.32

^{1}H-NMR: δ = 3.61, 3.78 (2 s, 2 OCH_3), 3.98 (s, CH_2), 5.08 (s, 2-H), 6.81 - 7.77 (m, 15 aromat. H).

14.4. Erfolglose Umsetzungen

14.4.1. Maleinsäure-dimethylester-Addukt 35

a. 1.00 g (2.74 mmol) 35 in 10 ml Methylenchlorid wurden mit 1.74 g (10.0 mmol) Mesoxalsäure-diethylester und 4.0 ml 4 N methanolischer HCl versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt, mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt und wie üblich aufgearbeitet. Es gelang nicht, das orangerote Öl zu kristallisieren. Das ^{1}H-NMR-Spektrum deutete auf ein komplexes Substanzgemisch hin. Der Ansatz wurde verworfen.

b. 1.00 g (2.74 mmol) 35 wurden in 15 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 5.21 g (35.6 mmol) frisch bereitetem Chloral [115] versetzt. Bei Zugabe von 0.31 ml Trifluoressigsäure

färbte sich die Lösung augenblicklich dunkelgrün, wenige Sekunden später lag eine orangefarbene Lösung vor. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit Methylenchlorid und 2 N NH_3 aufgearbeitet. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts ließ kein einheitliches Reaktionsprodukt erkennen; es gelang nicht, das gelbbraune Öl zur Kristallisation zu bringen.

c. 1.00 g (2.74 mmol) 35 wurden in 10 ml trockenem Methylenchlorid mit 581 mg (5.48 mmol) Benzaldehyd gemischt. Man gab 0.5 ml Trifluoressigsäure zu und bewahrte die Lösung 2 h bei Raumtemp. auf. Anschließend wurde mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 20 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt, wobei sich die organische Phase gelb färbte. Nach Aufarbeitung gelang es nicht, das braungelbe Öl zur Kristallisation zu bringen. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts machte wenig "gelben Körper" 36 wahrscheinlich. Signale der Verbindung 113 wurden nicht identifiziert.

d. 1.00 g (2.74 mmol) 35 und 7.67 g (5.48 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd wurden in 10 ml trockenem Methylenchlorid mit 0.5 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde wie üblich aufgearbeitet. Der grünschwarze Rückstand wurde verworfen.

e. Zu 1.59 g (4.38 mmol) 35 in 40 ml trockenem Methylenchlorid wurden unter Stickstoff 810 mg (4.38 mmol) Methylen-dimethyliminiumiodid (122) eingetragen. Das Salz war nach 2 d Rühren bei Raumtemp. gelöst. Die Aufarbeitung mit Wasser/Methylenchlorid ergab ein dunkelrotes Öl, dessen ^{1}H-NMR-Spektrum sich der Deutung entzog.

f. 1.38 g (3.80 mmol) 35 in 40 ml Methylenchlorid wurden unter Stickstoff mit 620 mg (3.80 mmol) Dichlormethylen-dimethyl-imini-

umchlorid (123) analog e. umgesetzt. Beim Versuch, das gelbbraune Rohprodukt aus Aceton/Pentan umzukristallisieren, färbte sich die Lösung langsam schwarz. Der Ansatz wurde verworfen.

g. 1.00 g (2.74 mmol) 35 wurden in 20 ml trockenem Methylenchlorid gelöst, mit 450 mg (2.56 mmol) Dimethoxyessigsäure-butylester und 0.7 ml Trifluoressigsäure versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit Methylenchlorid und 2 N NH_3 aufgearbeitet. Umkristallisieren aus Aceton/Pentan lieferte 420 mg (0.97 mmol, 70%) "gelben Körper" 36 (Trimethylester) mit Schmp. 182-184°C.

h. 1.00 g (2.74 mmol) 35 und 600 mg (4.48 mmol) Dimethoxyessigsäure-methylester wurden in 20 ml Methylenchlorid mit 0.7 ml Trifluoressigsäure analog g. umgesetzt. Aus Aceton/Pentan kamen 399 mg (0.92 mmol, 67%) 36 mit Schmp. 182-184°C.

i. 1.00 g (2.74 mmol) 35 und 534 mg (4.11 mmol) Glyoxylsäure-butylester wurden unter Stickstoff 30 d im Dunkeln aufbewahrt. Die Lösung wurde i.Vak. eingeengt; es gelang nicht, den gelben Rückstand zu kristallisieren. Das ^{1}H-NMR-Spektrum konnte nicht gedeutet werden.

j. 1.00 g (2.74 mmol) 35 wurden in 3 ml Methylenchlorid zu 13 ml (2.86 mmol) 0.11 M benzolischem Glyoxylsäure-butylesteranil (65) gegeben. Nach 2 d bei Raumtemp. wurde mit 30 ml Wasser ausgeschüttelt. Man zog die wäßr. Phase nochmals mit Methylenchlorid aus und erhielt aus Aceton/Pentan 346 mg (35%) 35 zurück, Schmp. 157-159°C. Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge wurde ein Teil der Signale 35 zugeordnet, die des Produkts 111 wurden nicht gefunden.

14.4.2. Fumarsäure-dimethylester-Addukt 20

a. 1.00 g (2.74 mmol) 20 und 2.07 g (13.7 mmol) 4-Nitrobenzaldehyd in 20 ml Methylenchlorid wurden mit 4.0 ml 4 N methanol. HCl versetzt und 2 h bei Raumtemp. aufbewahrt. Anschließend wurde die Lösung mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 30 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Dabei wurde keine Gelbfärbung der organischen Phase beobachtet. Aus Chloroform/Ether kristallisierten 866 mg (87%) farblose Kristalle des Hydrazoumlagerungs-Produkts 24 mit Schmp. 154-156°C (Lit. 8, 157-158°C).

b. 1.00 g (2.74 mmol) 20 und 1.92 g (13.7 mmol) 4-Chlorbenzaldehyd wurden analog a. umgesetzt. Aus Chloroform/Ether erhielt man 864 mg (86%) des Isomeren 24 mit Schmp. 155-157°C.

15. Einige weitere Reaktionen der 3-Phenyl-1,2,3,10b-tetrahydropyrazolo[5,1-a]isochinoline

15.1. [3,3]-Sigmatrope Umlagerungen

15.1.1. Acrylsäureester-Addukt

5-H-5,7-Ethano-6,6a,7,11b-tetrahydroindolo[2,3-c]isochinolin-13-carbonsäure-methylester (136)

500 mg (1.63 mmol) Acrylsäure-methylester-Addukt 134 wurden in 5 ml Methylenchlorid mit 2 ml 2.7 N methanol. HCl versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit 10 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 10 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt. Man wusch 2 mal mit je 10 ml Methylenchlorid, trocknete die vereinigten organischen Phasen über Magnesiumsulfat und entfernte das Lösungsmittel i.Vak.. Aus Ether kamen 247 mg (50%) 136 in farblosen Kristallen mit Schmp. 134-135°C.

(11) 4.298 mg Subst., 2.230 mg H_2O, 11.750 mg CO_2;
3.275 mg Subst., 0.275 ccm N_2 bei 27°C/715 Torr.

$C_{19}H_{18}N_2O_2$ (306.18) Ber. C 74.53 H 5.93 N 9.15
Gef. C 74.61 H 5.81 N 8.99

^{1}H-NMR: δ = 2.57 (s, NH), 2.57 - 3.77 (m, 12-H_2 und 13-H), 3.53 (s, OCH_3), 4.02 (d, J = 6.0, 11b-H), 4.65 (d, J = 3.5, 5-H), 4.87 (d, J = 6.0, 6a-H), 6.73 - 7.71 (m, 8 aromat. H).

IR(KBr): 3335, 3315 m, scharf (N-H, nicht-assoz.); 1723 sst, br (C=O); 1496 m, 1607, 1583 schw (aromat. Ringschwing.); 1212 st, br, 1173 st (C-O); 1471, 1324 st; 743, 738 st, 768, 800, 788 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

15.1.2. Methacrylsäure-methylester-Addukt

13-Methyl-5-H-5,7-6,6a,7,11b-tetrahydroindolo[2,3-c]isochinolin-13-carbonsäure-methylester (137)

Zu 1.00 g (3.13 mmol) Methacrylsäure-methylester-Addukt 135 in 10 ml Methylenchlorid und 8 ml Methanol gab man 2.0 ml 5.6 N methanol. HCl. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde i.Vak. eingeengt und mit Methylenchlorid und 2 N Natriumcarbonat aufgearbeitet. Aus Ether kristallisierten 701 mg (70%) farbloses 137 mit Schmp. 159-160°C.

(1) 4.676 mg Subst., 2.720 mg H_2O, 12.793 mg CO_2;
3.352 mg Subst., 0.267 ccm N_2 bei 26°C/729 Torr.

$C_{20}H_{20}N_2O_2$ (320.39) Ber. C 74.98 H 6.29 N 8.74
Gef. C 74.66 H 6.51 N 8.72

^{1}H-NMR: δ = 1.58 (s, CH_3), 2.73 (breites s, NH), 3.09 (s, OCH_3), 3.16 und 3.19 (AB, J = 12.5, 2 diastereotope 12-H), 4.00 und 5.03

(AX, $J_{6a,11b}$ = 6.3, 11b- und 6a-H), 4.10 (s, 5-H) 6.70 - 7.62 (8 aromat. H).

15.1.3. 2-Chloracrylsäure-methylester-Addukt

13-Chlor-5-H-5,7-6,6a,7,11b-tetrahydroindolo[2,3-c]isochinolin-13-carbonsäure-methylester (146)

915 mg (3.00 mmol) 2-Chloracrylsäure-methylester-Addukt (144) wurden in 16 ml Methylenchlorid mit 4.0 ml 4 N methanol. HCl versetzt. Nach 30 min wurde mit Methylenchlorid und 2 N NH_3 aufgearbeitet. Aus Ether/Pentan erhielt man 763 mg (83%) 146 in farblosen Kristallen mit Schmp. 126°C.

(259) 4.679 mg Subst., 2.130 mg H_2O, 11.530 mg CO_2;
3.655 mg Subst., 0.274 ccm N_2 bei 24°C/717 Torr.

$C_{19}H_{17}N_2O_2Cl$ (340.81) Ber. C 66.96 H 5.02 N 8.22
Gef. C 66.96 H 5.09 N 8.13

^{1}H-NMR: δ = 3.07 (d, J = 13.5, 12-H_B), 3.52 (s, 4H, NH und OCH_3), 3.72 (dd, J = 13.5 und 1.5, 12-H_A), 4.03 (d, J = 5.8, 11b-H), 4.53 (breites d, J = 5.8, 6a-H), 6.80 - 7.68 (m, 8 aromat. H).

IR (KBr): 3340 schw, scharf (N-H); 1747 sst, scharf (C=O); 1607 schw, (aromat. Ringschwing.); 1244,1263 st, 1218 m (C-O); 748, 754 st, 768, 733 cm^{-1} m (C_6H_4-Wagging).

15.2. 3-Phenyl-2,3-dihydropyrazolo[5,1-a]isochinolin-1,2-dicarbonsäure-dimethylester (41)

a. 1.00 g (2.51 mmol) Chlorfumarsäure-dimethylester-Addukt 138 wurden in 10 ml Methylenchlorid und 6 ml Methanol mit 4.0 ml 2.7 N methanol. HCl versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde mit Methylen-

chlorid und 2 N NH_3 aufgearbeitet. Aus Aceton kamen 538 mg (58%) 41 in großen würfelförmigen leuchtendgelben Kristallen mit Schmp. 162-163°C.

(6) 4.395 mg Subst., 1.950 mg H_2O, 11.210 mg CO_2;
3.426 mg Subst., 0.244 ccm N_2 bei 24°C/722 Torr.

$C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362.39) Ber. C 69.60 H 5.01 N 7.73
Gef. C 69.61 H 4.96 N 7.78

^{1}H-NMR (Abb. 17): δ = 3.60, 3.76 (2 s, 2 OCH_3), 5.05 (s, 2-H), 6.24 (d, J = 7.4, 6-H), 6.83 - 7.62 (m, 10 aromat. H).

^{13}C-NMR: δ = 171.0, 164.3 (2 s, 2 C=O), 151.3 (s, C-10b), 147.4 (s, C-1'), 135.1 (s, C-6a), 123.4 (s, C-10a), 131.9, 131.1, 129.5, 128.1, 126.7, 126.2, 125.2, 118.6 (8 aromat. d), 106.8 (d, C-6), 85.8 (s, C-1), 75.5 (d, C-2), 52.5, 50.6 (2 q, 2 OCH_3).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max}(log ε) = 415 nm (3.92).

^{1}H-NMR (CF_3CO_2H, Abb. 17): δ (Hauptmenge) = 3.89, 4.02 (2 s, 2 OCH_3), 5.88, 5.40 (AB, J = 3.2, 1- und 2-H); δ (Mindermenge): δ = 3.89, 3.95 (2 s, 2 OCH_3), 6.05, 5.60 (AB, J = 10.0, 1- und 2-H), 8.52 - 7.09 (m, 11 aromat. H, nicht separiert).

^{13}C-NMR ($CDCl_3$, 10 Äquiv. CF_3CO_2H): δ (Hauptmenge) = 170.9, 168.8 (2 s, 2 C=O), 146.8, 146.5 (2 s, C-10b und C-1'), 138.2 (s, C-6a), 126.2 (s, C-10a), 138.2 (d, C-5), 134.6, 132.2, 131.3, 130.0, 129.6, 128.7, 128.2, 124.2 (8 aromat. d), 72.0 (d, C-2), 52.8 (d, C-1), 55.8 55.6 (2 q, 2 OCH_3); δ (Mindermenge) = 169.2, 168.3 (2 s, 2 C=O), 144.0, 143.4 (2 s, C-10b und C-1'), 72.1 (d, C-2), 51.9 (d, C-1), 55.1 (q. OCH_3), die restlichen Signale nicht aufgelöst.

^{1}H-NMR von 36 (CF_3CO_2H, Abb. 17): δ (Hauptmenge) = 3.86, 3.90, 4.00 (3 s, 3 OCH_3), 4.36 (s, CH_2), 5.76 und 5.40 (AB, J = 3.2, 1- und 2-H); δ (Mindermenge) = 3.81, 3.88, 3.96 (3 s, 3 OCH_3), 4.30 (s, CH_2), 6.02 und 5.57 (AB, J = 10.0, 1- und 2-H), 7.15 - 8.52 (m, 10 aromat. H, nicht separiert).

b. 4.50 g (12.3 mmol) Maleinester-Addukt 35 wurden in 50 ml Benzol heiß gelöst und mit der Lösung von 3.20 g (13.1 mmol) Chloranil in 50 ml Benzol vereinigt (Dunkelfärbung). Man erhitzte im Dunkeln 4 h unter Rückfluß, ließ erkalten und filtrierte. Das Filtrat wurde mit 20 ml Ether verdünnt und mit 2 mal 50 ml eiskalter 0.5 N NaOH und mit 2 mal 50 ml Wasser ausgeschüttelt. Man trocknete über Magnesiumsulfat, engte ein und kristallisierte den gelben Rückstand aus Aceton/Pentan um: 2.93 g (67%) 41 in tiefgelben Kristallen, Schmp. 157-158°C.

15.3. cis-3-Cyanacrylsäure-methylester-Addukt (117)

a. Säurespaltung

2.00 g (5.48 mmol) 117 wurden in 40 ml trockenem Methylenchlorid gelöst und mit 2 ml Trifluoressigsäure versetzt. Die dunkelgrüne Lösung wurde nach 2 h bei Raumtemp. mit 2 N NH_3 wie üblich aufgearbeitet. Kugelrohr-Destillation bei 100°C/16 Torr ergab 72 mg (14%) Anilin und bei 170°C/0.001 Torr 119 mg (11%) Isochinolin-1-acetonitril (127).

^{1}H-NMR: δ = 4.29 (s, CH_2), 6.47 - 8.05 (m, 5 aromat. H), 8.43 (d, J = 5.5, 3-H).

MS (70 eV, 30-40°C): m/e = 168 (100%, M^+), 129 (12%, $C_9H_7N^+$), 128 (25%, $C_9H_6N^+$).

30.0 mg (0.18 mmol) 127 in 3 ml Ethanol mit 3 ml heißer gesätt. ethanol. Pikrinsäure versetzt. Es kristallisierten beim Erkalten 41 mg (58%) des Pikrats mit Schmp. 127-129°C.

(65 II) 5.008 mg Subst., 1.290 mg H_2O, 9.463 mg CO_2;
1.934 mg Subst., 0.326 ccm N_2 bei 23°C/706 Torr.

$C_{17}H_{11}N_5O_7$ (397.30) Ber. C 51.39 H 2.79 N 17.63
Gef. C 51.57 H 2.88 N 17.72

b. Reaktion mit 2,4-Dinitrophenylhydrazin

0.55 g (2.74 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 30 ml 2.7 N methanol. HCl gelöst und mit 907 mg (2.74 mmol) 117 in 15 ml Methanol versetzt. Nach 20 min bei Raumtemp. schieden sich hellgelbe Kristalle aus der Lösung ab. Nach 12 h bei 4°C wurde abgesaugt: 217 mg (47%) Hydrazon 54, Schmp. 162-164°C.

Die Mutterlauge wurde auf 150 ml Eiswasser gegossen, mit 2 N NH_3 alkalisch gemacht und 3 mal mit je 70 ml Methylenchlorid ausgeschüttelt. Die vereinigten organischen Phasen wurden über Magnesiumsulfat getrocknet und vom Lösungsmittel i.Vak. befreit. Destillation bei 90-100°C (Bad)/16 Torr lieferte 142 mg (57%) Anilin und bei 160-180°C (Bad)/0.001 Torr 246 mg (54%) des Nitrils 127.

c. Erfolgloser Versuch zur säure-katalysierten Isomerisierung

1.00 g (2.98 mmol) 117 wurden in 200 ml Methylenchlorid mit 1.0 ml 4 N methanol. HCl versetzt. Nach 2 h wurde wie üblich aufgearbeitet. Es gelang nicht, den dunkelbraunen Rückstand zu kristallisieren. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rohprodukts zeigte ein komplexes Substanzgemisch.

15.4. Maleinsäure-dimethylester-Addukt des Isochinolinium-N-pyridylimids (148)

1.00 g (2.74 mmol) 148 wurden in 10 ml Methylenchlorid und 6 ml Methanol gelöst und 4.0 ml 2.7 N methanol. HCl versetzt. Nach 2 h bei Raumtemp. wurde die blaßgelbe Lösung i.Vak. eingeengt, der Rückstand mit 20 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 20 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt; keine Gelbfärbung. Aus Ether kristallisierten 534 mg (54%) 148 mit Schmp. 138-139°C (Lit.9, 139-140°C). Auch das ^{1}H-NMR-Spektrum des Mutterlaugen-Rückstands zeigte nur die Signale der Ausgangsverbindung.

16. Photoisomerisierungen

16.1. "Gelber Körper" 36

2-[1-(4-Carbomethoxymethyl)isochinolyl]-1-phenyl-aziridin-trans-2,3-dicarbonsäure-dimethylester (158)

Eine Suspension von 1.10 g (2.53 mmol) 36 wurde in 150 ml absol. Benzol unter Argon gerührt. Nach 1 h lag eine tiefgelbe Lösung vor. Man bewahrte die Lösung 3 d am diffusen Tageslicht auf. Die blaßgelbe Lösung wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Man erhielt 488 mg (44%) farblose Kristalle von 158 mit Schmp. 137-138°C (Rotfärbung). Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge zeigte neben geringen Verunreinigungen nur die Signale von 158.

(3) 3.943 mg Subst., 1.830 mg H_2O, 9.628 mg CO_2;
4.073 mg Subst., 0.241 ccm N_2 bei 25°C/728 Torr.

$C_{24}H_{22}N_2O_6$ (434.45)	Ber.	C 66.35	H 5.10	N 6.45
	Gef.	C 66.64	H 5.19	N 6.49

^{1}H-NMR: δ = 3.19, 3.38, 3.62 (3 s, 3 OCH_3), 4.01 (s, CH_2), 4.30 (s, Aziridin-3-H), 6.87 - 8.28 (s, Isochinolin-3-H).

IR (CCl_4): 1742 sst, br (C=O); 1496, 1600 m, (aromat. Ringschwing.); 1248 cm^{-1} st, br (C-O).

16.2. Dehydromaleinester-Addukt 41

2-(1-Isochinolyl)-1-phenyl-aziridin-2,3-cis- und 2,3-trans-dicarbonsäure-dimethylester (156) und (157)

1.30 g (3.59 mmol) 41 lösten sich in 150 ml absol. Benzol nach 20 min Rühren bei Raumtemp. Nach 3 d am diffusen Tageslicht unter Argon wurde die hellgelbe Lösung i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ich erhielt 644 mg (50%) farbloses feinkristallines 156 mit Schmp. 136-137°C (Zers. unter Rotfärbung).

(8) 3.753 mg Subst., 1.680 mg H_2O, 9.575 mg CO_2;
4.162 mg Subst., 0.285 ccm N_2 bei 25°C/737 Torr.

$C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362.40) Ber. C 69.60 H 5.01 N 7.73
Gef. C 69.63 H 5.01 N 7.61

^{1}H-NMR: δ = 3.72, 3.85 (2 s, 2 OCH_3), 4.84 (s, Aziridin-3-H), 8.42 - 6.52 (m, 11 aromat. H; darunter bei 8.22, d, J = 5.8, Isochinolin-3-H).

^{13}C-NMR: δ = 168.8 und 168.1 (2 s, 2 C=O), 149.6 (s, C-1'von Isochinolin), 145.1 (s, C-1 von Phenyl), 141.4 (d, C-3'), 136.4 (s, C-4a'), 128.7 (s, C-8a'), 136.2, 128.1, 128.0, 127.5, 124.7, 123.9, 121.9 und 121.2 (8 aromat. d), 57.2 (s, C-2), 53.2 und 52.8 (2 q, 2 OCH_3), 45.0 (d, C-3).

IR (CCl_4): 1759 cm^{-1} st (C=O).

UV (Ethanol): λ_{max}(log ε) = 223 nm (4.76), 278 (3.88), 328 (3.76).

Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands aus der Mutterlauge zeigte die Signale eines weiteren Produkts. Daneben fanden sich Absorptionen geringer Intensität, die nicht zugeordnet werden konnten. Umkristallisation aus Ether/Pentan bei -20°C lieferte 427 mg (33%) des trans-Dicarbonesters 157 mit Schmp. 126-127°C.

(E 3-t) 4.467 mg Subst., 2.060 mg H_2O, 11.400 mg CO_2;
2.544 mg Subst., 0.176 ccm N_2 bei 25°C/725 Torr.

$C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362.40) Ber. C 69.60 H 5.01 N 7.61
Gef. C 69.65 H 5.15 N 7.56

^{1}H-NMR: δ = 3.19 und 3.38 (2 s, 2 OCH_3), 4.27 (s, Aziridin-3-H), 6.75 - 8.30 (m, 10 aromat. H), 8.55 (d, J = 6.2, Isochinolin-3-H).

Hydrierung des Aziridins 156: 500 mg (1.38 mmol) 156 wurden in 50 ml Methanol mit 50 mg Raney-Nickel bei Raumtemp. und Normaldruck in der Schüttelbirne hydriert. Nach 2 h waren 120 ml (5.34 mmol) Wasserstoff verbraucht. Ich unterbrach die Reaktion, filtrierte vom Katalysator ab und engte das Filtrat ein. Aus Methanol kristallisierten 152 mg (30%) farbloses 57 mit Schmp. 139-141°C. Das ^{1}H-NMR-Spektrum bei 80 MHz gestattete keine Bestimmung des Diastereomerenverhältnisses.

16.3. Thermische Umlagerung des Aziridins 156

2-Phenyl-2,3-dihydroimidazolo[5,1-a]isochinolin-1,3-dicarbonsäure-dimethylester (165)

a. 381 mg (1.05 mmol) 156 wurden in 10 ml Methanol gelöst, mit 1.00 ml konz. Schwefelsäure versetzt und 3 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde auf 50 ml Eiswasser gegossen, mit 30 ml Methylenchlorid unterschichtet und mit gesätt. wässr. Natriumcarbonat alkalisch gemacht; dabei färbte sich die organische Phase orangerot. Man zog noch 2 mal mit je 20 ml Methylenchlorid aus, trocknete über Magnesiumsulfat, engte i.Vak. ein und kristallisierte aus Methanol um. Es wurden 207 mg (57%) orangefarbene Kristalle von 165 mit Schmp. 184-185°C (Zers.) isoliert.

b. 354 mg (0.98 mmol) 156 wurden in 7 ml Methanol 6 h unter Rückfluß gekocht. Die farblose Lösung nahm dabei eine tiefrote Farbe an. Nach Erkalten kamen 247 mg (70%) orangerote Kristalle von 165 mit Rohschmp. 181-185°C; nach Umlösen aus Methanol Schmp. 184-185°C.

c. 6-stdg. Erhitzen von 398 mg (1.09 mmol) 156 in siedendem Benzol lieferte nach Umkristallisieren aus Methanol 182 mg (46%) 165 mit Schmp. 185-186°C.

(8a) 3.614 mg Subst., 1.640 mg H_2O, 9.223 mg CO_2;
3.460 mg Subst., 0.246 ccm N_2 bei 25°C/721 Torr.

$C_{21}H_{18}N_2O_4$ (362.40)	Ber.	C 69.60	H 5.01	N 7.73
	Gef.	C 69.64	H 5.08	N 7.73

^{1}H-NMR (Abb. 20): δ = 3.61, 3.83 (2 s, 2 OCH_3), 5.72 (s, 2-H), 6.18, 6.62 (AB, J = 7.5, 5- und 6-H), 6.8 - 7.6 (m, 9 aromat. H).

^{13}C-NMR: δ = 168.7, 163.7 (2 s, 2 C=O), 150.9 (s, C-10b),143.3 (s, C-1'), 135.2 (s, C-6a), 126.9 (s, C-10a), 131.5, 130.5 128.9, 126.0, 122.8, 122.5, 118.8 (9 aromat. d), 108.0 (d, C-6), 104.2 (s, C-1), 83.2 (d, C-3), 53.3, 50.9 (2 q, 2 OCH_3).

MS (80 eV, 140°C): m/e = 362 (9%, M^+), 303 (100%, M^+- CO_2CH_3), 271 (18%, M^+- C_6H_5N), 44 (93%, CO_2^+).

IR (KBr): 1751 st (C=O); 1561 st (C=O, konjug.); 1514 sst, br, 1493 st, 1630, 1597 (Ringschwing.); 1223, 1212 sst, br (C-O); 1342, 1148, 1278, 1104 st; 782, 758 st, 693 m (aromat. CH-Wagging).

UV (CH_2Cl_2): λ_{max}(log ε) = 435 nm (4.00).

Säurespaltung von 165: 304 mg (0.84 mmol) wurden mit der Lösung von 354 mg (1.79 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin in 2 ml konz. Schwefelsäure, 3 ml Wasser und 10 ml Methanol 2 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten kristallisierten 179 mg (80%) gelbes Hydrazon 54 mit Schmp. 162-164°C, keine Depression im Misch-Schmp. mit authent. Glyoxylsäure-methylester-2,4-dinitrophenylhydrazon (54).

16.4. Erfolglose Versuche zur Umlagerung der Aziridine 157 und 158

a. 150 mg (0.41 mmol) 157 wurden in 5 ml Methanol und 0.1 ml konz. Schwefelsäure unter Rückfluß erhitzt. Nach 1 h ließ man erkalten, goß auf 10 ml Eiswasser, unterschichtete mit 15 ml Methylenchlorid und neutralisierte mit 2 N NH_3. Eine Orangefärbung wie im Fall von 156 wurde dabei nicht beobachtet. Es wurde mit 2 mal 10 ml Methy-

lenchlorid gewaschen, die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und anschließend i.Vak. eingeengt. Aus Ether/Pentan erhielt ich 86 mg (57%) farblose Kristalle von 157 mit Schmp. 128-129°C zurück. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands der Mutterlauge zeigte nur die Signale von 157.

b. 207 mg (0.48 mmol) 158 wurden analog umgesetzt. Aus Methanol erhielt man 115 mg (56%) farblose Prismen des Ausgangsmaterials mit Schmp. 138-140°C. Im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands der Mutterlauge wurden keine weiteren Produkte gefunden.

c. 300 mg (0.69 mmol) 158 wurden in 5 ml Methanol unter Rückfluß erhitzt. In der Siedehitze färbte sich die Reaktionslösung orangerot. Nach 8 h ließ man erkalten, dabei schieden sich 249 mg (83%) farblose Kristalle des Ausgangsmaterials mit Schmp. 138-139° aus der teilweise entfärbten Lösung. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands der Mutterlauge enthielt keinen Hinweis auf ein weiteres einheitliches Reaktionsprodukt.

d. 442 mg (1.02 mmol) des Aziridins 158 lösten sich in 5 ml siedendem Benzol mit orangegelber Farbe. Nach 6 h ließ man erkalten. Die hellbraune Lösung wurde i.Vak. eingeengt und der Rückstand aus Methanol umkristallisiert. Ich erhielt 105 mg (24%) farbloses 158 mit Schmp. 137-139°C. Die Signale des ^{1}H-NMR-Spektrums des Rückstands aus der Mutterlauge konnte ich nicht zuordnen.

e. 516 mg (1.19 mmol) 158 wurden in 10 ml Toluol 1 h unter Rückfluß gekocht, die siedende Lösung war rotbraun gefärbt. Nach Erkalten wurde das Lösungsmittel i.Vak. abdestilliert. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des dunkelbraunen Rückstands zeigte ein komplexes Gemisch; es wurde kein definiertes Reaktionsprodukt identifiziert.

16.5. Reaktion der Aziridine 156 und 158

2-(1-Isochinolyl)-2,5-bis(methoxycarbonyl)-1-phenylpyrrolidin-3,4-dicarbonsäure-N-phenylimid (179)

371 mg (1.02 mmol) 156 und 216 mg (1.25 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden in 5 ml Benzol 5 h unter Rückfluß gekocht. Nach Erkalten wurde die rotbraune Lösung i.Vak. vom Lösungsmittel befreit und der Rückstand in Methanol aufgenommen. Man erhielt 378 mg (69%) farbloses Pulver mit Schmp. 238-239°C.

(E 6/2) 3.529 mg Subst., 1.510 mg H_2O, 8.992 mg CO_2;
3.222 mg Subst., 0.224 ccm N_2 bei 24°C/728 Torr.

$C_{31}H_{25}N_3O_6$ (535.56) Ber. C 69.45 H 4.70 N 7.85
Gef. C 69.54 H 4.79 N 7.65

^{1}H-NMR (Abb. 22): δ = 3.34 und 3.59 (2 s, 2 OCH_3), 3.95 (dd, J = 8.6 und 1.8, 4-H), 4.43 (d, J = 8.6, 3-H), 5.62 (d, J = 1.8, 5-H), 6.61 - 7.89 (m, 15 aromat. H), 8.21 (d, J = 5.4, 3'-H).

^{13}C-NMR: δ = 175.7 und 175.2 (2 s, 2 C=O), 169.9 (s, 2 C=O, Diacylimid), 155.0 (s, C-1'), 144.7 (s, 2 C-1 von Phenyl), 139.8 (d, C-3'), 137.4 (s, C-4a'), 131.9 (s, C-8a'), 129.5, 129.1, 128.8, 128.2, 127.7, 127.1, 126.4, 122.2, 120.0 und 117.6 (10 aromat. d), 80.6 (s, C-2), 63.0 (d, C-5), 56.3, 47.3 (2 d, C-3 und C-4), 53.0 und 52.3 (2 q, 2 OCH_3).

IR (KBr): 1714 + 1737 sst, br, 1789 schw (C=O, Ester und Diacylimid); 1504, 1600 st (aromat. Ringschwing.); 1224 m, br (C-O); 1482 st; 751 st, 728, 688 cm^{-1} m (aromat. CH-Wagging).

2-[1-(6-Carbomethoxymethyl)isochinolyl]-2,5-bis(methoxycarbonyl)-1-phenyl-3,4-dicarbonsäure-N-phenylimid (180)

434 mg (1.00 mmol) 158 und 200 mg (1.17 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden in 5 ml Benzol unter Rückfluß gekocht. Nach 2.5 h beobachtete man Trübung der orangeroten Lösung. Nach 10 h ließ man erkalten und saugte 268 mg (44%) hellgelben feinkristallinen Niederschlag ab. Der schwerlösliche Festkörper zersetzte sich langsam ab 312°C, bis 318°C war die Probe verkohlt. Bisher wurde kein geeignetes Solvens zur Umkristallisation gefunden; die korrekte Elementaranalyse steht noch aus.

IR (KBr): 1720 sst, br (C=O); 1504, 1601 m (aromat. Ringschwing.); 1201 st, br (C-O); 1475 st; 750, 689 cm^{-1} st (aromat. CH-Wagging).

Erfolglose Umsetzung von 157 mit N-Phenylmaleinimid

143 mg (0.39 mmol) des trans-Dicarbonesters 157 und 70 mg (0.40 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden in 5 ml absol. Benzol 20 h unter Rückfluß erhitzt. Nach Erkalten wurde die hellbraune Lösung i.Vak. eingeengt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des braunen Rohprodukts zeigte die Signale der Ausgangsverbindungen; die Zuordnung weiterer Signale niedriger Intensität gelang nicht.

16.6. Erfolglose Umsetzung des Imidazolins 165 mit N-Phenyl-maleinimid

180 mg (0.50 mmol) 165 und 113 mg (0.65 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden in 5 ml Xylol unter Rückfluß gekocht. Die bei 100°C dunkelrote Lösung färbte sich bei 120°C dunkelbraun. Nach 1 h war die Lösung tiefbraun. Das Lösungsmittel wurde abdestilliert. Das schwarzbraune, zähe Öl wurde verworfen.

17. Morpholino-cyclopenten und Glyoxylsäure-butylester

2-Butoxycarbonylmethylen-cyclopentanon (90)

6.50 g (0.05 mol) Glyoxylsäure-butylester und 7.65 g (0.05 mol) Morpholino-cyclopenten [115] wurden in 50 ml trockenem Benzol 5 h am Wasserabscheider rückflußgekocht. Nach Erkalten rührte man 10 min bei Raumtemp. mit 20 ml halbkonz. Salzsäure, goß auf 100 ml Wasser, verdünnte mit 30 ml Benzol und schüttelte aus. Bei 105°C/0.1 Torr destillierten 3.12 g (32%) 90 als farblose Flüssigkeit.

(271) 3.277 mg Subst., 2.430 mg H_2O, 7.993 mg CO_2.

$C_{11}H_{16}O_3$ (196.24) Ber. C 67.32 H 8.22
Gef. C 66.56 H 8.30

^{1}H-NMR: δ = 0.73 - 2.58 (m, 11 aliphat. H), 3.06 (td, $J_{3,4}$ = 7.0, $J_{3,=CH}$ = 3.0, 3-CH_2), 4.15 (t, J = 6.0, OCH_2), 6.42 (t, J = 3.0, =CH).

IR (Film): 1714 sst, br (C=O); 1202, 1226 cm^{-1} sst, br (C-O).

600 mg (3.03 mmol) 2,4-Dinitrophenylhydrazin wurden in 15 ml Methanol und 5 ml konz. Schwefelsäure gelöst und in der Kälte mit 500 mg (2.55 mmol) 90 versetzt. Augenblicklich schied sich ein orangefarbener Niederschlag aus, der abgesaugt und aus Essigester umkristallisiert wurde. Man erhielt 462 mg (48%) verfilzte Nadeln des Hydrazons von 90 mit Schmp. 138-139°C (Zers.).

(271 a) 4.535 mg Subst., 2.160 mg H_2O, 8.986 mg CO_2;
3.919 mg Subst., 0.525 ccm N_2 bei 28°C/730 Torr.

$C_{17}H_{20}N_4O_6$ (376.37) Ber. C 54.25 H 5.36 N 14.89
Gef. C 54.08 H 5.33 N 14.59

^{1}H-NMR: δ = 0.76 - 2.90 (m, 11 aliphat. H), 3.13 (td, $J_{3,4}$ = 7.0, $J_{3,=CH}$ = 2.5, 3-CH_2), 4.21 (t, J = 7.5, OCH_2), 6.68 (t, J = 2.5, =CH), 8.05 (d, J = 10.0, aromat. 6'-H) , 8.37 (dd, J = 10.0 und 2.5, 5'-H), 9.08 (d, J = 2.5, 3'-H).

IR (KBr): 3310 st, scharf (N-H); 1696 sst, scharf (C=O); 1629 sst, 1600, 1505, 1590 st (C=N, C=C und aromat. Ringschwing.); 1336, 1306, 1319 sst, 1505 st (NO_2); 1280 sst, br (C-O); 1145 st, scharf; 744 cm^{-1} st, scharf (C_6H_5-Wagging).

18. Cycloadditionen des Isochinolin-N-oxids (181)

18.1. mit Acetylendicarbonsäure-dimethylester

3-Oxido-3-methoxycarbonyl-2-isochinolino-acrylsäure-methylester (195) [105]

^{13}C-NMR (D_6 -DMSO): δ = 170.9, 167.8 (2 s, 2 OCH_3), 163.3 (s, C-3), 153.2 (d, C-1'), 139.4 (d, C-3'), 136.1 (s, C-4a'), 127.2 (s, C-8a'), 136.4, 130.4, 130.1, 126.9 (4 aromat. d), 124.5 (d, C-4'), 106.7 (s, C-2), 51.2, 50.1 (2 q, 2 OCH_3).

18.2. mit Norbornen

9,12-Methano-7,8a,9,10,11,12a,12b-octahydroindoxazino[2,3-a]isochinolin (196)

2.31 g (15.9 mmol) 181 wurden in 4.00 g (42.5 mmol) Norbornen 24 h auf 70°C erhitzt. Anschließend wurde überschüssiges Norbornen i.Vak. abdestilliert. Bei 115°C/0.001 Torr (Kugelrohr) destillierten 3.04 g (80%) farbloses Öl 196.

(380) 4.200 mg Subst., 2.700 mg H_2O, 12.384 mg CO_2;
3.039 mg Subst., 0.166 ccm N_2 bei 25°C/723 Torr.

$C_{16}H_{17}NO$ (239.52) Ber. C 80.30 H 7.16 N 5.85
Gef. C 80.47 H 7.19 N 5.95

^{1}H-NMR (Abb. 24): δ = 0.6 - 2.5 (m, 9 aliphat. H), 3.70 (d, J = 6.8, 8a-H), 3.77 (d, J = 7.0, 12b-H), 6.16 und 5.41 (AB, J = 8.0, 5- und 6-H), 6.7 - 7.3 (m, 4 aromat. H).

^{13}C-NMR: δ = 138.4 (d, C-6), 133.7 (s, C-4a), 129.4 (s, C-12c), 127.8 (d, C-3), 126.0 (2 d, C-1 und C-2), 125.0 (d, C-4), 105.8 (d, C-5), 86.6 (d, C-8a), 65.6 (d, C-12b), 60.0 (d, C-12a), 39.5 und 38.0 (2 d, C-9 und C-12), 31.6 (t, C-13), 27.3 und 23.6 (2 t, C-10 und C-11).

Säurereaktion von 196: 1.05 g (4.39 mmol) 196 wurden in 5 ml trockenem Methylenchlorid mit 0.5 ml Eisessig versetzt. Nach wenigen min war die Lösung tiefrot. Nach 30 min wurde mit 25 ml Methylenchlorid verdünnt und mit 20 ml 2 N NH_3 ausgeschüttelt; dabei wurde Farbwechsel der organischen Phase von dunkelrot nach hellbraun beobachtet. Es wurde mit 20 ml Methylenchlorid gewaschen, die organischen Phasen über Molekularsieb (4 A) getrocknet und anschließend i.Vak. eingeengt. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des tiefroten Rohprodukts zeigte ein komplexes Substanzgemisch, das nicht getrennt wurde.

18.3. Erfolglose Umsetzungen

a. 109 mg (0.75 mmol) 181 und 108 mg (0.75 mmol) Maleinsäure-dimethylester wurden in $CDCl_3$ im NMR-Probenrohr 5 d auf 50°C erwärmt. Es wurden nur die Signale der Ausgangsverbindungen gefunden.

b. 109 mg (0.75 mmol) 181 und 108 mg (0.75 mmol) Fumarsäure-dimethylester wurden analog a. umgesetzt. Es wurde keine Veränderung des NMR-Spektrums beobachtet.

c. 2.00 g (13.8 mmol) 181 und 2.00 g (13.9 mmol) Maleinsäure-dimethylester wurden in 10 ml Dimethylformamid (DMF) 10 d auf 100°C erhitzt. Nach Erkalten saugte man 1.12 g (56%) farblose Kristalle des Isochinolin-N-oxids (181) mit Schmp. 99-100°C (Lit. 33, 103-104°C) ab. Das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands der Mutterlauge zeigte nur die Signale der Ausgangsverbindungen.

d. 2.00 g (13.8 mmol) 181 und 2.00 g (13.9 mmol) Fumarsäure-dimethylester wurden analog c. umgesetzt. Es wurden 1.65 g (83%) kristallines 181 (Schmp. 100-103°) zurückisoliert; auch hier zeigte das ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands der Mutterlauge keine Umsetzung an.

19. Umsetzungen des Phenanthridin-N-oxids (182)

3-[Phenanthridyl-(6)]-milchsäure-ethylester (186)

^{1}H-NMR (Abb. 23): δ = 1.20 (t, J = 7.0, CH_3), 3.79 (d, J = 5.0, CH_2), 4.19 (q, J = 7.0, OCH_2), 4.90 (t, J = 5.0, CH), 5.46 (s, OH), 8.63 - 7.33 (m, 8 aromat. H).

^{13}C-NMR: δ = 173.6 (s, C=O), 158.3 (s, C-1'), 142.3 (s, C-2a'), 132.6 (s, C-6b'), 125.2, 123.5 (2 s, C-6a'und C-10a'), 130.7, 129.1, 128.6, 127.4, 126.7, 125.4, 122.3, 121.8 (8 aromat. d), 69.7 (d, C-2), 61.1 (t, OCH_2), 37.1 (t, C-3), 14.2 (q, CH_3).

a. 400 mg (2.05 mmol) 182 und 590 mg (4.10 mmol) Fumarsäuredimethylester wurden in 10 ml DMF 5 d auf 80°C erhitzt. Analytische Dünnschichtchromatographie (SiO_2, Essigester) zeigte nur die Ausgangsverbindungen.

b. 400 mg (2.05 mmol) 182 und 590 mg (4.10 mmol) Maleinsäuredimethylester wurden analog a. umgesetzt. Analyse des Reaktionsgemisches mittels Dünnschichtchromatographie (SiO_2, Essigester) ergab nur die Ausgangsverbindungen.

c. 600 mg (3.08 mmol) 182 und 700 mg (4.05 mmol) N-Phenylmaleinimid wurden in 10 ml DMF 2 d auf 60°C erwärmt. Nach Entfernen des Lösungsmittels erkannte man im ^{1}H-NMR-Spektrum des Rückstands nur die Signale der Ausgangsverbindungen.

d. 1.3o g (6.67 mmol) 182 wurden in 15 ml Acrylnitril 24 h auf 50°C erwärmt. Anschließend wurde überschüssiges Dipolarophil i. Vak. entfernt. Das Dünnschichtchromatogramm (SiO_2, Aceton) des tiefroten Rohprodukts zeigte 7 Fraktionen. Der Ansatz wurde verworfen.

Zusammenfassung

1. Der Bildungsweg des Enamin-ß-carbonesters 36 ("gelber Körper") aus der Säurereaktion des Maleinsäure-dimethylester-Addukts 35 des Isochinolinium-N-phenylimids wurde geklärt. Das durch säurekatalysierte ß-Eliminierung von 35 entstandene ringgeöffnete Isomere 57 wurde isoliert und seine Rolle als Zwischenstufe aufgedeckt. Nach Spaltung des Isochinolyl-bernsteinsäureesters 57 in 1-Isochinolin-essigsäure-methylester - dieser wurde isoliert - und Glyoxylsäure-methylester-anil folgte elektrophiler Angriff des letzteren an die Enhydrazin-Doppelbindung des Ausgangsmaterials 35. Danach wurde über mehrere Stufen, darunter eine intramolekulare Redox-Reaktion, der "gelbe Körper" 36 gebildet. Im Zuge dieser Reaktionsfolge - es handelte sich dabei um Protonierungs- und Deprotonierungsschritte - wurde Anilin abgespalten, das aus dem Produktgemisch isoliert werden konnte.

2. Das Prinzip des Schlüsselschritts - der elektrophile Angriff auf die Enamin-Doppelbindung des 1,2-Dihydroisochinolin-Systems - ließ sich auf die säure-katalysierte Reaktion einiger Carbonylverbindungen mit dem Maleinester-Addukt und verwandten Addukten des Isochinolinium-N-phenylimids übertragen.

3. Der "gelbe Körper" und das analoge Dehydromaleinester-Addukt erlitten am diffusen Tageslicht photochemische Isomerisierung. Die Umkehrung der Vinylcyclopropan-Cyclopenten-Umlagerung führte im Fall des Dehydromaleinester-Addukts zu den Isochinolylaziridin-cis- und trans-dicarbonestern. Bei der Umlagerung des "gelben Körpers" wurde nur der Aziridin-trans-2,3-dicarbonester gefunden.

4. Der Isochinolyl-aziridin-cis-2,3-dicarbonester aus dem Dehydromaleinester-Addukt ließ sich thermisch zum Imidazolin-Abkömmling umlagern. Die elektrocyclische Ringöffnung des Aziridins zum konjugierten Azomethin-ylid wurde durch Cycloaddition des intermediären 1,3-Dipols mit N-Phenylmaleinimid belegt. 1,5-Elektrocyclisierung des mit dem Pentadienyl-Anion isoelektronischen konjugierten Azomethin-ylids führt zum Imidazolin-Abkömmling.

5. Es wurde die Analogie zu den strukturell verwandten Addukten des Isochinolin- und Phenanthridin-N-oxids aufgezeigt. Die Cycloaddition des Isochinolin-N-oxids mit Norbornen führte zu einem stabilen Primäraddukt.

Literatur

1. R.Huisgen, Proc.Chem.Soc. (London) 1961, 357; Angew.Chem. 75, 604, 742 (1963); J.Org.Chem. 33, 2291 (1968); 41, 403 (1976).
2. J.Sauer und R.Sustmann, Angew.Chem. 92, 773 (1980).
3. R.Hoffmann und R.B.Woodward, J.Am.Chem.Soc. 87, 2046 (1965).
4. R.Huisgen, R.Fleischmann und A.Eckell, Tetrahedron Lett. 1960, 1; R.Huisgen und A.Eckell, ibid. 1960, 5.
5. R.Huisgen, R.Grashey und H.Leitermann, Angew.Chem. 72, 416 (1960); R.Grashey und K.Adelsberger, ibid. 74, 292 (1962); R.Grashey, H.Leitermann, R.Schmidt und K.Adelsberger, ibid. 74, 491, (1962).
6. R.Grashey, Habilitationsschrift, Universität München, 1966.
7. K.Bast, Dissertation, Universität München, 1962.
8. T.Durst, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1965.
9. R.Temme, Dissertation, Universität München, 1980.
10. T.Zincke und G.Weisspfennig, Liebigs Ann.Chem. 396, 103 (1913).
11. H.Beyer, K.Leverenz und H.Schilling, Angew.Chem. 73, 272 (1961).
12. H.Beyer und E.Thieme, J.Prakt.Chem. 31, 293 (1966).
13. K.Lindner, unveröffentlichte Versuche, Universtät München, 1977.
14. I.Karle und J.Flippen-Anderson, Office of Naval Research, Washington D.C.
15. G.M.Robinson und R.Robinson, J.Chem.Soc. 113, 639 (1918); 125, 827 (1924).
16. E.Fischer und O.Hess, Ber.Dtsch.Chem.Ges. 17, 559 (1884).
17. B.Robinson, Chem.Rev. 63, 373 (1963); 69, 227 (1969).
18. S.J.Rhoades, in Molecular Rearrangements, Part 2, J.Wiley & Sons, New York 1964; R.B.Woodward und R.Hoffmann, Die Erhaltung der Orbitalsymmetrie, S.150, Verlag Chemie, Weinheim 1970.

19. K.C.Brannock, A.Bell, P.D.Burpitt und C.A.Kelly, J.Org. Chem. 29, 813 (1964).

20. U.Wolf, W.Sucrow und H.-J.Vetter, Z.Naturforsch. 34b, 102 (1979); Chem.Ber. 112, 3237 (1979).

21. R.Huisgen, K.v.Fraunberg und H.J.Sturm, Tetrahedron Lett. 30, 2589 (1969).

22. R.Temme, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1980.

23. J.Geisenberger, unveröffentlichte Versuche, Universität München, 1980.

24. H.Schwarz, persönliche Mitteilung an Prof. Huisgen.

25. R.W.Layer, Chem.Rev. 1962, 489; P.W.Hickmott, Tetrahedron 38, 3363, 3410 (1982).

26. B.Witkop, J.Am.Chem.Soc. 78, 2873 (1956); G.Bianchetti, P.Dalla Croce und D.Pocar, Tetrahedron Lett. 1965, 2043.

27. H.Ahlbrecht, J.Blecher und F.Kröhnke, Tetrahedron Lett. 1969, 439.

28. A.de Savignac und A.Lattes, Bull.Soc.Chim.France 1970, 4476.

29. M.Pfau und C.Ribière, Chem.Commun. 1970, 66; Bull.Soc.Chim. France 1971, 2584; 1976, 776.

30. M.Pfau und J.Ughetto-Monfrin, Tetrahedron 35, 1899 (1979).

31. R.Huisgen und K.Herbig, Liebigs Ann.Chem. 688, 98 (1965).

32. R.A.Clark und D.C.Parker, J.Am.Chem.Soc. 93, 7257 (1971); J.Gore und M.Montury, C.R.Acad.Sc. Paris C 274, 2202 (1972); H.Quast und A.Heublein, Chem.Ber. 108, 2574 (1975); A.Sauleau, Bull.Soc.Chim. France 1973, 2828; A. de Savignac, M.Bon und A.Lattes, Bull.Soc.Chim. France 1972, 3167.

33. H.Seidl, Dissertation, Universität München, 1964.

34. H.Günther, NMR-Spektroskopie, Georg Thieme Verlag, Stuttgart 1973.

35. C.W.Haigh, AnnRep. NMR-Spectroscopy 4, 311 (1971).

36. F.Balkau und M.L.Heffernan, Aust.J.Chem. 24, 2311 (1971).

37. G.B.Porter und J.Simpson, Angew.Chem. 90, 51 (1978).

38. J.Mulzer, M.Zippel, G.Brüntrup, J.Segner und J.Finke, Liebigs Ann.Chem. 1980, 1108.

39. H.O.House, D.S.Crumrine, A.Y.Teranishi und H.D.Olmstead, J.Am.Chem.Soc. 95, 3310 (1973); D.A.Evans, E.Vogel und J.V. Nelson, ibid. 101, 6120 (1979); A.I.Meyers und P.J.Reider, ibid. 101, 2501 (1979).

40. E.Pretsch, T.Clerc, J.Seibl und W.Simon, Tabellen zur Strukturaufklärung organischer Verbindungen, Springer, Berlin, Heidelberg, New York 1976.

41. S.F.Mason, "The Electronic Absorption Spectra of Heterocyclic Compounds", A.R.Katritzky, Ed., Physical Methods in Hetrocyclic Chemistry, Vol. 2, Academic, New York, 1963, S. 1-88.

42. S.C.Wait und J.C.McNerney, J.Molec.Spectroscop. 34, 56 (1970).

43. F.C.M.Chen und N.L.Benoiton, Can.J.Chem. 54, 3310 (1976).

44. E.Ware, Chem.Rev. 46, 403 (1950).

45. L.J.Bellamy, The Infra-Red Spectra of Complex Molecules, J.Wiley & Sons, New York 1958.

46. H.M.R.Hoffmann, Angew.Chem. 81, 597 (1969).

47. J.M.Conia und P.LePerchec, Synthesis 1975, 1.

48. M.Mühlbacher und K.-H.Ongania, Z.Naturforsch. 37b, 1352 (1982).

49. F.J.Wolf und J.Weijlard, Org.Syntheses, Coll.Vol. IV, 124 (1963).

50. T.R.Kelly, T.E.Schmidt und T.G.Haggerty, Synthesis 1972, 544.

51. W.Benz, Massenspektrometrie organischer Verbindungen, Akademische Verlagsgesellschaft, Frankfurt a. Main, 1969, S. 129.

52. R.S.Golka und F.McLafferty, Analytic.Chem. 34, 1281 (1962).

53. B.Reichert, Die Mannich-Reaktion, Springer, 1959; F.F.Blicke, Org. React. 1, 303 (1942); H-Hellmann und G.Opitz, α-Aminoalkylierungen, Verlag Chemie, 1961.

54. O.Achmatowicz jr. und M.Pietraskiewicz, Tetrahedron Lett. 1981, 4323.

55. R.M.Pollack und S.Ritterstein, J.Am.Chem.Soc. 94, 5064 (1972); R.M.Pollack und J.D.Cooper, J.Org.Chem. 38, 2689 (1973); D.Armesto, A.Ramos und R.Perez-Ossorio, Tetrahedron Lett. 1982, 5195

56. I.M.Goldman, J.Org.Chem. 28, 1921 (1963).

57. Y.Houminer, J.Org.Chem. 45, 999 (1980).

58. B.B.Snider, Acc.Chem.Res. 13, 426 (1980).

59. B.B.Snider und J.W.van Straten, J.Org.Chem. 44, 3567 (1979);

60. E.Arundale und L.A.Mikeska, Chem.Rev. 51, 505 (1952).

61. A.T.Blomquist, M.Passer, C.S.Schollenberger und J.Wolinsky, J.Am.Chem.Soc. 79, 4972 (1957).

62. D.Taber, E.I.Becker und P.E.Spoerri, J.Am.Chem.Soc. 76, 776 (1954).

63. H.R.Snyder und J.Brewster, J.Am.Chem.Soc. 71, 1061 (1949).

64. L.Birkofer, S.M.Kim und H.D.Engels, Chem.Ber. 95, 1495 (1962); K.C.Brannock, R.D.Burpitt, H.E.Davis, H.S.Pridgen und J.G.Thweatt, J.Org.Chem. 29, 2579 (1964).

65. S.F.Dyke, 1,2-Dihydroisoquinolines, Advances in Heterocyclic Chemistry, Vol. 14, S. 279, A.R.Katritzky, A.J.Boulton Eds., New York 1972.

66. A.R.Battersby und R.Binks, J.Chem.Soc. 1955, 2888; M.Sainsbury, S.F.Dyke und B.J.Moon, J.Chem.Soc. C 1970, 1797.

67. J.M.Bobbit, D.P.Winter und J.M.Kiely, J.Org.Chem. 30, 2459 (1965).

68. M.Sainsbury, S.F.Dyke, D.W.Brown und W.G.D.Lugton, Tetrahedron 24, 427 (1968).

69. S.F.Dyke und M.Sainsbury, Tetrahedron 23, 3161 (1967).

70. D.W.Brown, S.F.Dyke und M.Sainsbury, Tetrahedron 25, 101 (1969).

71. S.F.Dyke und R.G.Kinsman, Isoquinolines Part 1, G.Grethe Ed., in "The Chemistry of Heterocyclic Compounds Vol. 38", A.Weissberger und E.C.Taylor Eds., John Wiley & Sons, New York, 1981, S. 70.

72. D.W.Brown und S.F.Dyke, Tetrahedron 22, 2437 (1966).

73. H.Groß und J.Freiberg, Chem.Ber. 99, 3260 (1966).

74. H.Groß, J.Gloede und J.Freiberg, Liebigs Ann.Chem. 702, 68 (1967).

75. J.Gloede, J.Freiberg, W.Bürger, G.Ollmann und H.Groß, Arch. Pharm. 302, 354 (1969).

76. M.Sainsbury, S.F.Dyke, A.R.Marshall, Tetrahedron 22, 2445 (1966); S.F.Dyke, M.Sainsbury, D.W.Brown, M.N.Palfreyman und E.P.Tiley, ibid 24, 6703 (1968).

77. M.Sainsbury, D.W.Brown, S.F.Dyke, R.D.Clipperton und W.R.Tonkyn, Tetrahedron 26, 2239 (1970); T.-K. Chen und C.K.Bradsher, ibid 29, 2951 (1973).

78. J.Schreiber, H.Maag, N.Hashimoto und A.Eschenmoser, Angew.Chem. 83, 355 (1971).

79. H.G.Viehe und Z.Janousek, Angew.Chem. 83, 614 (1971).

80. R.Sustmann, R.Huisgen und H.Huber, Chem.Ber. 100, 1802 (1967).

81. Y.Kawasoe, M.Ohnishi und Y.Yoshioka, Chem.Pharm.Bull. 15, 1225 (1967).

82. W.H.Mills und J.L.B.Smith, J.Chem.Soc. 121, 2724 (1922).

83. J.C.Kirby und D.H.Reid, J.Chem.Soc 1961, 163.

84. H.Feltkamp und N.C.Francklin, Angew.Chem. 77, 798 (1965); E.L.Eliel, ibid 77, 784 (1965).

85. L.M.Jackman und S.Sternhell, Application of Magnetic Resonance Spectroscopy in Organic Chemistry, Vol. 5, Pergamon Press, Oxford 1972, S.

86. R.Krischke, Dissertation, Universtät München, 1962.

87. M.Behrens, Dissertation, Universität München, 1980.

88. H.U.Reissig, Dissertation, Universität München, 1978.

89. J.Mulzer, Dissertation, Universität München, 1974.

90. P.Caramella, R.Huisgen und B.Schmolke, J.Am.Chem.Soc. 96, 2997, 2999 (1974).

91. P.B.Woller und N.H.Cromwell, J.Org.Chem. 35, 888 (1970).

92. S.A.Faseeh, Dissertation, Universtät München, 1976.

93. P.Taburton, C.A.Kingsbury, A.E.Sopchik und N.H.Cromwell, J.Org.Chem. 43, 1350 (1978).

94. P.E.Fanta, in "Heterocyclic Compounds with Three and Four Membered Rings, Part 1", A.Weissberger, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1964, S. 524; J.A.Deyrup, in "Small Ring Heterocycles, Part 1", A.Weissberger, Ed., Wiley-Interscience, New York, 1983, S. 1.

95. H.Bestian, Liebigs Ann. Chem. 566, 210 (1950).

96. K.N.Campbell, A.H.Sommers und B.K.Campbell, Org.Syntheses, Coll.Vol. III, 148 (1955).

97. R.Haberl. Monatsh.Chem. 89, 814 (1958).

98. R.Huisgen, Angew.Chem. 92, 979 (1980).

99. J.C.Pommelet und J.Chuche, Canad.J.Chem. 54, 1571 (1976).

100. R.Huisgen, W.Scheer und H.Huber, J.Am.Chem.Soc. 89, 1753 (1967).

101. E.Pohjala, Tetrahedron Lett. 1972, 2585.

102. J.E.Baldwin, R.G.Pudussery, A.K.Qureshi und B.Sklarz, J.Am.Chem.Soc. 90, 5325 (1968).

103. H.Seidl, R.Huisgen und R.Knorr, Chem.Ber. 102, 904 (1969).

104. E.Ochiai, J.Org.Chem. 18, 534 (1953); Aroamtic Amine Oxides, Elsevier Publ., Amsterdam 1967.

105. R.Huisgen, H.Seidl und J.Wulff, Chem.Ber. 102, 915 (1969).

106. R.Huisgen, H.Seidl und I.Brüning, Chem.Ber. 102, 1102 (1969).

107. R.Huisgen, H.Hauck, R.Grashey und H.Seidl, Chem.Ber. 101, 2568 (1968).

108. S.Takahashi und H.Kano, J.Org.Chem. 30, 1118 (1965).

109. R.M.Acheson, A.S.Bailey und I.A.Selby, J.Chem.Soc. C 1967, 2066.

110. K.Alder und G.Stein, Liebigs Ann.Chem. 515, 185 (1935).

111. W.Fliege und R.Huisgen, Liebigs Ann.Chem. 1973, 2038.

112. P.Mamlis und V.Petrov, J.Chem.Soc. (London) 1950, 703.

113. C.S.Marvel, J.Dec, H.G.Cooke jr. und J.C.Cowan, J.Am.Chem.Soc. 62, 3495 (1940).

114. C.K.Sauers und R.Cotter, J.Org.Chem. 26, 6 (1961).

115. Organikum, 15.Aufl., VEB Verlag der Wissenschaften, Berlin, 1976.

116. J.Thesing und F.H.Funk, Chem.Ber. 91, 1551 (1958).

Lebenslauf

3.3.1955	geboren in Frankfurt/Main
1962	Volksschule in Wenden bei Braunschweig
1962-1966	Volksschule in Angermund bei Düsseldorf
1966-1971	Max-Planck-Gymnasium in Düsseldorf
1971-1974	Wittelsbacher Gymnasium in München
1974	Abitur
1974-1975	Grundwehrdienst in München
WS 1975	Immatrikulation an der Ludwig-Maximilian-Universität München
Mai 1978	Diplomchemiker Vorprüfung
Mai 1980	Mündlicher Teil der Diplomchemiker Hauptprüfung
1980-1981	Diplomarbeit
1981-1984	Dissertation unter Anleitung von Herrn Professor Dr. R.Huisgen; Anstellung als teilzeitbeschäft. wissenschaftl. Hilfskraft.
23.4.1982	Heirat